ANNAES

DA

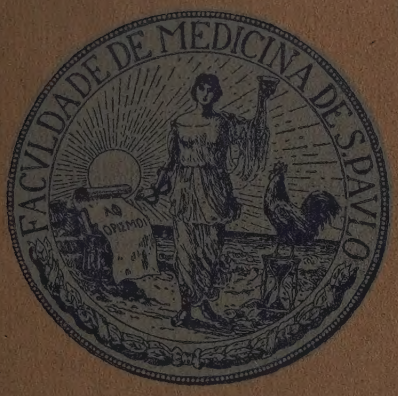
FACULDADE DE MEDICINA

DE

SÃO PAULO

IX VOLUME - 1933

IMPERIAL MYCOLOGICAL INSTITUTE
22 JAN. 1934



SÃO PAULO - BRASIL

1933

São Paulo Editora Limitada imprimiu, rua Brigadeiro Tobias, 78-80

ANNAES
DA
FACULDADE DE MEDICINA
DE S. PAULO

IX.º VOLUME — 1933

ANNAES

DA

FACULDADE DE MEDICINA

DE

SÃO PAULO

IX° VOLUME - 1933

SÃO PAULO - BRASIL

NOTA

Toda a correspondencia referente a esta publicação deverá ser dirigida á *Bibliotheca da Faculdade de Medicina de São Paulo. – Caixa Postal, 2931 – S. Paulo – Brasil.*

FACULDADE DE MEDICINA DE S. PAULO

DIRETOR: PROF. DR. CANTIDIO DE MOURA CAMPOS
VICE-DIRETOR: PROF. DR. LUIZ M. DE REZENDE PUECH
SECRETÁRIO: DR. DOMINGOS GOULART DE FARIA

CORPO DOCENTE

PROFESSORES CATEDRÁTICOS

Drs.:	
JAYME ARCOVERDE A. CAVALCANTI	*Química Fisiológica*
CARMO LORDY	*Histologia e Embriologia*
FRANKLIN A. DE MOURA CAMPOS	*Fisiologia*
SAMUEL BARNSLEY PESSOA	*Parasitologia*
ERNESTO DE SOUZA CAMPOS	*Microbiologia e Imunologia*
JAYME REGALO PEREIRA	*Farmacologia*
RAPHAEL PENTEADO DE BARROS	*Física Biológica e Aplicada* (Fisiodiagnóstico e Fisioterapia)
LUDGERO DA CUNHA MOTTA	*Anatomia Patológica* (Patologia Geral e Especial)
BENEDICTO MONTENEGRO	*Técnica Cirúrgica e Cirurgia Experimental*
GERALDO H. DE PAULA SOUZA	*Higiene*
FLAMINIO FAVERO	*Medicina Legal*
ANTONIO DE ALMEIDA PRADO	*Clínica Médica* (4.º ano) Propedêutica, Laboratório Clínico, Patologia Médica
OVIDIO PIRES DE CAMPOS	*Clínica Médica* (5.º ano) Medicina Geral e Patologia Médica
DOMINGOS RUBIÃO ALVES MEIRA	*Clínica Médica* (6.º ano) Medicina Geral e Patologia Médica
ANTONIO CANDIDO DE CAMARGO	*Clínica Cirúrgica* (4.º ano) Propedêutica e Patologia Cirúrgica
JOÃO ALVES DE LIMA	*Clínica Cirúrgica* (5.º ano) Cirurgia Geral e Patologia Cirúrgica
SERGIO DE PAIVA MEIRA FILHO	*Clínica Cirúrgica* (6.º ano) Cirurgia Geral e Patologia Cirúrgica
RAUL CARLOS BRIQUET	*Clínica Obstétrica*
DELFINO PINHEIRO DE ULHÔA CINTRA	*Clínica Pediátrica*
CANTIDIO DE MOURA CAMPOS	*Terapêutica Clínica*
CELESTINO BOURROUL	*Clínica de Doenças Tropicais e Infectuosas*
JOÃO DE AGUIAR PUPO	*Clínica Dermatológica e Sifiligráfica*
JOÃO PAULO DA CRUZ BRITTO	*Clínica Oftalmológica*
ANTONIO DE PAULA SANTOS	*Clínica Oto-Rino-Laringológica*
LUCIANO GUALBERTO	*Clínica Urológica*
NICOLAU DE MORAES BARROS	*Clínica Ginecológica*
LUIZ M. DE REZENDE PUECH	*Clínica Ortopédica e Cirurgia Infantil*

PROFESSORES CONTRATADOS

ALFONSO BOVERO	*Anatomia* (descritiva e topográfica)
ENJOLRAS VAMPRÉ	*Clínica Psiquiátrica e Neuriátrica*

PROFESSORES CATEDRÁTICOS EM DISPONIBILIDADE

EDMUNDO XAVIER	*Química Organica e Biológica*
PEDRO DIAS DA SILVA	*Patologia Médica*

INDICE

PAG.

FARMACODINAMICA DA PEREIRINA

Jayme Pereira 13

AS BLASTOMICOSES NO BRASIL

Floriano de Almeida 69

METROPATIA HEMORRÁGICA OVARIANA

José Medina 165

TRIPLICE escôpo moveu a publicação deste numero especial dos "Annaes".

Primeiramente, foi prestar homenagem ao merito dos que, bem expressivamente, o demonstraram. Aqui estão enfeixados os trabalhos : *Pharmacodynamica da Pereirina*, do Prof. Dr. Jayme R. Pereira ; *As Blastomycoses no Brasil*, do Dr. Floriano Paulo de Almeida, e *Metropathia Hemorragica Ovariana*, do Dr. José Bonifacio Medina, recentemente consagrados pelos premios "Almeida Magalhães", "Academia" e "Alvarenga", da Academia Nacional de Medicina. Não podia deixar de ter um registro distincto, uma comemmoração adequada, esse bello e auspicioso acontecimento dos fastos da nossa Faculdade. Porque, incontestavelmente, o galardão a que fazem jús, pela cultura e actividade, os que labutam neste ambiente, aqui deve ter, e muito vivo, o seu éco e o seu reflexo.

Este volume é, ainda, consequentemente, uma como que publica fórma da gratidão desta Casa de sciencia aos seus dedicados e illustres obreiros que lá fóra quizeram e souberam realçar-lhe o nome e as tradições.

Mas, não devia a opportunidade feliz deixar de ser aproveitada para uma palavra de estimulo e de incitamento aos demais que trabalham nesta Faculdade, para

que sigam essa mesma esteira luminosa. O prestigio nosso se tem feito á custa da actuação perseverante e desinteressada de todos os que teem aqui o seu nome ligado como docentes ou discentes. Mas o prestigio, depois de conquistado, precisa ser mantido. E' como a liberdade. Ninguem deve pretender repousar nos louros do passado, que podem murchar. E uma das formas de manter acceso o lume de victorias anteriores é obtendo outras, que próvem a força das nossas capacidades ás exigencias da critica honesta e imparcial. E agora, justamente, parece que mais perscrutadoramente se voltam, para nós, os olhares de toda a parte, sabendo-nos ataviados de novo, com installações que satisfazem, já, a uma parte dos nossos desejos.

Concorde-se, pois, que este numero especial dos "Annaes" é opportuno e tem sua razão de ser, no triplice fundamento acima.

E, naturalmente, vae enriquecer, com gemmas preciosas, a nossa respeitável bibliographia, finalidade precipua que não necessitava ser lembrada.

São Paulo — 1933.

Flaminio Favero.

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA DA FACULDADE DE MEDICINA
DE SÃO PAULO

FARMACODINAMICA DA PEREIRINA (*)

POR

JAYME R. PEREIRA

INTRODUÇÃO

O *Pau Pereira* é uma planta pertencente á familia das apocinaceas, identificada por FREIRE ALEMÃO como sendo a *Geissospermum Vellossii*. Conhecida tambem pelos nomes de pau forquilha, pau de pente, camará de bilro, camará do mato, canudo amargoso e pinguaciba, cresce de ordinario nos estados da Baía, Minas Geraes, Espirito Santo e Rio de Janeiro, tendo sido encontrada ha mais de 3.300 metros de altura nas montanhas da Tijuca, da Estrela e do Gericinó. E' uma arvore de grande porte apresentando casca grossa, irregularmente gretada e composta de laminas superpostas dotadas de um sabor excessivamente amargoso. O cozimento destas cascas era já de ha muito conhecido entre os indigenas e pessoas do interior do Brasil como um elemento de valor no tratamento das febres, sobretudo no impaludismo.

Em 1838, o farmaceutico-quimico EZEQUIEL CORREIA DOS SANTOS conseguiu extrair o principio ativo das cascas do *Pau Pereira* identificando-o como um alcaloide e cujo emprego na terapeutica do impaludismo revelou as mesmas virtudes curativas atribuidas aos extratos das cascas.

Estudos posteriormente realisados na Europa demonstraram a presença de outras substancias além do alcaloide acima referido e ao qual deu o seu descobridor o nome de *Pereirina*.

DOMINGOS FREIRE dá como formula da *Pereirina* a seguinte: $C^{7}H^{21}AzO^{10}$. Para a obtenção deste alcaloide basta tratar as cascas do *Pau Pereira* depois de reduzidas a pó ou pequenos fragmentos,

(*) Este trabalho foi laureado pela ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA (Rio de Janeiro) com o 'Premio ALMEIDA MAGALHÃES – 1932".

por uma solução diluida de acido sulfurico, agitando a mistura de quando em vez e deixando-se depois decantar. Filtra-se, precipita-se pela amonea e esgota-se o todo com éter sulfurico em um balão de separação. Esta ultima operação é repetida varias vezes com novas quantidades de éter até a extração completa do alcaloide que fica dissolvido na porção etérea. Esta, uma vez evaporada, dá como residuo uma massa amarelada que outra cousa não é senão a *Pereirina*. Para a purificação dissolve-se essa massa em solução acidulada pelo acido clorhidrico, trata-se pelo carvão animal, filtra-se e reprecipita-se pela amonea, extraindo-se o alcaloide novamente pelo éter como foi acima referido.

O alcaloide assim obtido apresenta-se sob a forma de uma massa incristalizavel, de côr amarela e sabor extraordinariamente amargoso. E' pouco soluvel na agua e bastante soluvel no alcool e no éter. Tratado pelos acidos dá sais igualmente incristalizaveis, conforme observações pessoais obtidas com os acidos sulfurico, clorhidrico, azotico, fosforico, acetico, lático, tartarico e citrico. De todos os sais da *Pereirina* os mais conhecidos, por serem utilisados na clinica são o clorhidrato e o valerianato, preparados primeiramente por Domingos Freire. Alem dos sais derivados dos acidos acima foram ainda obtidos o sulfito e o formiato.

A *Pereirina* alem das reações gerais dos alcaloides apresenta as seguintes consideradas como carateristicas :

tratada pelo acido azotico dá imediatamente uma coloração vermelho purpurina que passa depois ao róseo e finalmente ao amarelo ; (fig. 1) :

tratada pelo acido sulfurico em presença do peroxido de manganês dá uma coloração roxa que segundo nossa observação passa á côr de tijolo pela adição de agua.

Para o estudo da farmacodinamica da *Pereirina* varios sistemas foram usados, como se verá adiante discriminado. Procurámos investigar a ação deste alcaloide partindo de organisações as mais rudimentares como os infuzorios e celulas ciliadas, até o sistema nervoso central dos mamiferos cujas funções complexas de coordenação oferecem um campo vastissimo para indagações as mais interessantes.

Este trabalho está dividido nos seguintes capitulos dentro dos quais a farmacodinamica da *Pereirina* foi exaustivamente investigada.

1.º Capitulo — Ação da *Pereirina* sobre os movimentos protoplasmaticos.

2.° Capitulo — Ação da *Pereirina* sobre os tecidos muscular e nervoso.

3.° Capitulo — Ação da *Pereirina* sobre a circulação.

4.° Capitulo — Ação da *Pereirina* sobre o sangue.

5.° Capitulo — Ação da *Pereirina* sobre a respiração.

6.° Capitulo — Ação da *Pereirina* sobre a digestão.

7.° Capitulo — Ação da *Pereirina* sobre a termogenese.

8.° Capitulo — Ação geral e toxicidade da *Pereirina*.

9.° Capitulo — Considerações finais.

Em todas as nossas experiencias usamos sempre o clorhidrato de *Pereirina*, muito embora no texto só façamos referencia ao alcaloide.

Queremos, patentear os nossos agradecimentos ao Prof. Franklin de Moura Campos pela sua ajuda referente á cronaxia do musculo e do nervo, e ao Dr. Antonino Aranha Pereira, nosso digno e esforçado Assistente, pela sua valiosa cooperação em algumas das experiencias relatadas no decorrer deste trabalho.

CAPITULO I

Ação da Pereirina sobre os movimentos protoplasmaticos

A) *Infuzorios.*

Os movimentos exibidos pelos sistemas vivos unicelulares prestam-se admiravelmente ao estudo das manifestações vitais mais rudimentares porquanto independem de um controle nervoso como acontece noutros sistemas mais avançados, dificultando muitissimo a interpretação dos resultados obtidos.

Por este motivo desejamos iniciar o estudo da farmacodinamica da *Pereirina*, observando a sua influencia sobre os movimentos de infuzorios, particularmente de paramecias, de facil aquisição no laboratorio e que constituem um ótimo material para experimentações deste genero.

A maceração de folhas de couve e capim em agua de torneira permite, ao cabo de poucos dias, o aparecimento de um numero consideravel de infuzorios de vida livre, de especies as mais variadas entre as quais se encontram em grande percentagem as paramecias. Dotados todos de movimentos expontaneos, estes ultimos pelo seu tamanho e pela sua atividade motora exagerada,prestam-se perfeitamente ás investigações que tinhamos em vista.

Nossos estudos neste particular limitaram-se a observar a influencia exercida pela *Pereirina* em concentrações diversas sobre a motricidade dos infuzorios. Para isso agitavamos o conteúdo do frasco no qual se fizera o macerado e com uma pipeta retiravamos uma porção do liquido que era então distribuido em laminas escavadas. Examinadas ao microscopio notavam-se varias especies de infuzorios, entre as quais as paramecias, todas em franca atividade motora.

Por meio de outra pipeta depositavamos na suspensão de infuzorios uma gota da solução de *Pereirina* observando então a sua influencia sobre os movimentos desses microorganismos.

Do que foi observado podemos deduzir o seguinte : a *Pereirina* em solução de 1:100 e 1:1000 provoca imediata paralisação dos

movimentos expontaneos de todos os infuzorios vistos no campo microscopico, sem destruição aparente dos mesmos. Em solução de 1:10.000, paralisa alguns infuzorios, naturalmente os menos resistentes, deixando os outros indenes, entre os quais as paramecias. Em concentrações mais fracas ainda a *Pereirina* é destituida de ação apreciavel sobre estes sistemas vivos.

B) *Cilios vibrateis.*

Uma outra forma de atividade protoplasmatica rudimentar facilmente evidenciavel é a demonstrada pelas celulas epiteliais ciliadas que atapetam certas cavidades. São por demais conhecidos os movimentos vibrateis exibidos pelo epitelio que reveste as fossas nasaes e a traquéa dos mamiferos, destinados á expulsão de particulas de poeira e secreções catarrais aí depositadas.

Este fenomeno é facilmente demonstrado no laboratorio com a mucosa da boca e do esofago da rã, ou do sapo, forrados egualmente por uma camada de celulas epiteliais ciliadas identicas ás existentes na traquéa dos mamiferos.

Para uma demonstração deste genero, toma-se uma rã ou um sapo cujo sistema nervoso central tenha sido previamente destruido e com uma tesoura abre-se a cavidade bucal até o estomago, partindo-se dos angulos formados pelas articulações dos dois maxilares. Por meio de alfinetes fixa-se, distendida, a mucosa do esofago que é então lavada gentilmente com um algodão embebido em solução de Ringer. Nestas condições si colocarmos na extremidade bucal um pedacinho de cortiça, ou melhor, de fibrina do proprio sangue do animal, veremos que esta particula se move mais ou menos rapidamente em direção ao estomago. Si se retira uma porção desta mucosa e se a coloca com a superficie ciliada voltada para baixo sobre uma placa de vidro humedecido com Ringer, ver-se-á que a preparação se desloca lentamente no sentido da extremidade gastrica. A esta experiencia, ao mesmo tempo interessante e instrutiva, deu Mathias Duval o nome de "lesma artificial" pela semelhança fisica e funccional que apresentam entre si o pedaço de mucosa e o molusco tão comum em nossos jardins.

Tal qual acontece com a atividade motora dos infuzorios, os movimentos vibrateis das celulas ciliadas são tambem independentes de controle nervoso servindo egualmente ás indagações cujos resultados motivam o presente capitulo.

Nossas observações em relação aos movimentos vibrateis da mucosa buco-esofagiana foram feitas com rãs e com sapos. Preparada a mucosa de acordo com a tecnica antes descrita, constatavamos primeiramente a atividade vibratil dos cilios, observando a deslocação de um fragmento de fibrina colocado sobre a preparação. A aplicação de uma solução de 0,5 % de *Pereirina* sobre a superfi-

cie da mucosa, não produziu nenhuma modificação apreciavel sobre aquela atividade motora dos cilios, pelo que intentamos algumas experiencias de ordem quantitativa para verificar possiveis modificações na velocidade das vibrações. Para isto demarcamos por meio de dois alfinetes uma extensão de 5 centimetros da mucosa e procedemos a determinações cronometricas sobre a deslocação do fragmento de fibrina ao longo da secção delimitada. Uma dessas experiencias deu os seguintes resultados :

Antes da aplicação da *Pereirina :*

1.ª determinação	2 min. 00
2.ª determinação	1 min. 30
3.ª determinação	2 min. 20
Média	2 min. 23

Depois da aplicação da *Pereirina* (0,5 % em Ringer) :

1.ª determinação	1 min. 50
2.ª determinação	1 min. 50
3.ª determinação	2 min. 20
Média	2 min. 13

Para a aplicação do alcaloide, cobriamos a superficie mucosa com um pedaço de algodão embebido na solução a experimentar, tendo mesmo verificado que o proprio algodão era deslocado de modo relativamente rapido em direção á extremidade gastrica.

Emquanto que os movimentos das paramecias e de outros infuzorios são de natureza locomotora, nas culturas examinadas notam-se varios outros microorganismos dotados apenas de movimentos brownianos, sobre os quais a *Pereirina* exerce a mesma ação paralizante.

Por que mecanismo age a *Pereirina* paralisando os movimentos dos infuzorios? A nosso ver parece tratar-se aqui de um fenomeno de superficie. Semelhantemente ao que acontece com outras substancias, tais como a saponina, a quinina e as proteinas, a *Pereirina* tende a concentrar-se á superficie das soluções formando um *film* mais ou menos rigido. E' o que se vê quando as soluções são deixadas em repouso durante alguns dias, mesmo na geladeira.

Esta ação de superficie interfere com os movimentos brownianos, havendo egualmente uma tendencia para precipitar as soluções coloidais, como as das proteinas, por exemplo. Pelo mesmo motivo outras sortes de movimentos são tambem paralisados, como os dos infuzorios e provavelmente os movimentos ameboides dos leucocitos, todos detidos pelas soluções de quinina e saponina com as quais as soluções de *Pereirina* apresentam grande semelhança,

tanto do ponto de vista fisico (sabor, fluorecencia), como do fisico-quimico (ação de superficie, poder hemolitico, etc), e ainda do farmacodinamico conforme se verá nos capitulos seguintes.

CONCLUSÕES

Pelo que foi observado podemos concluir que a *Pereirina* na concentração usada é destituida de ação apreciavel sobre os movimentos vibrateis das celulas ciliadas da mucosa buco-esofageana da rã e do sapo.

Não usámos soluções de concentração mais forte do que 0,5 %, porquanto nesta concentração e em doses diminutas esse alcaloide é já bastante ativo sobre outras preparações isoladas e mesmo capaz de provocar reações gerais acentuadas conforme se verá mais adeante.

Em concentrações muito mais diluidas a *Pereirina* é capaz de paralisar os movimentos expontaneos dos infuzorios de vida livre, obtidos com a maceração de folhas de couve e capim em agua de torneira.

CAPITULO II

Ação da Pereirina sobre o musculo e o nervo

O estudo dos provaveis efeitos da *Pereirina* sobre os tecidos muscular e nervoso encontra justificativa no fato de que no envenenamento pela droga em questão observa-se como sintoma principal a paralisia. Claro é que essa incapacidade muscular tanto poderá correr a conta de uma ação sobre o sistema nervoso, como tambem sobre a musculatura esqueletica e daí as experiencias realizadas neste terreno.

Nossas investigações tiveram por fim observar então não só os efeitos provocados pela *Pereirina* sobre o tecido muscular esqueletico e o respectivo tronco nervoso, mas tambem, completando esse estudo, sobre o tecido muscular liso e a sua inervação autonomica e finalmente as terminações nervosas sensitivas.

I — Tecido muscular esqueletico e tronco nervoso

Na investigação da influencia da *Pereirina* sobre o tecido muscular esqueletico, trabalhámos com os musculos da rã e do sapo procurando observar, de um lado, os efeitos sobre a excitabilidade da fibra muscular, medindo o limiar galvanico e a cronaxia dos musculos gastrocnemio e sartorio e, de outro lado, verificando a resistencia á fadiga nesses musculos.

A medida do limiar galvanico foi tomada variando-se a intensidade da corrente induzida fornecida por um aparelho de indução acionado por uma corrente primaria de 4 volts (2 pilhas secas). Partindo-se de uma corrente incapaz de provocar qualquer contração perceptivel, ia-se, aos poucos, aproximando o enrolamento secundario do primario, utilizando-se choques simples de fechamento e abertura, até a primeira resposta contratil do musculo. Naturalmente o limiar de contração com os choques de abertura era primeiramente obtido, observando-se depois o limiar com os choques de fechamento.

Farmacodinamica da Pereirina

Com esta tecnica procurámos observar o efeito da *Pereirina* quer injetada no saco linfatico, tendo-se tido o cuidado de ligar previamente uma das coxas do animal para ulterior comparação, quer feita agir diretamente sobre os musculos, imergindo-os um em solução de Ringer e outro em solução de *Pererina* preparada com o mesmo Ringer (*).

As figuras 2 e 3 dão bem uma idéa dos resultados obtidos. Na experiencia referente á primeira destas figuras obtivemos como limiar de contração para o musculo sartorio normal 12 cm. (distancia entre os enrolamentos primario e secundario da bobina de indução), ao passo que o sartorio do lado oposto, mergulhado em solução de *Pereirina* a 1%, durante 40 minutos só se contraiu a 5 cm., o que equivale a dizer que a excitabilidade deste estava francamente mais baixa. Quanto á resistencia á fadiga, nada mais precisamos acrescentar aos graficos juntos cuja clareza dispensa comentarios.

Para a tomada da curva de fadiga usamos um metronomo com contatos de mercurio, de forma a se obter sempre a mesma frequencia de excitação.

As experiencias praticadas com o musculo gastrocnemio deram resultados semelhantes. No caso da figura 3 o gastrocnemio normal apresentou o limiar de contração a 13 cm., emquanto que o gastrocnemio do lado oposto, mergulhado em solução de *Pereirina* durante 30 minutos, só se ontraiu a 9 cm., revelando assim uma mais baixa excitabilidade. As curvas de fadiga feitas com o enrolamento secundario a 6 cm. para ambos os musculos, são as representadas na figura acima.

Do que foi observado neste particular podemos concluir que a *Pereirina* feita agir diretamente sobre o musculo esqueletico, diminue a sua excitabilidade e torna-o menos resistente á fadiga.

Injetada no saco linfatico da rã, em dose capaz de provocar paralisia, a *Pereirina* parece não ter ação apreciavel sobre a musculatura esqueletica. E' o que se pode deduzir, por exemplo, da experiencia referente á figura 4. Neste caso, 1 cc. de *Pereirina* a 1 % foi injetado no saco linfatico dorsal, tendo-se antes ligado uma das coxas do animal e logo que se estabeleceu a paralisia total, foram os musculos gastrocnemios removidos e com êles tomadas as curvas de fadiga representadas nessa figura. O trabalho muscular, como se vê, foi praticamente o mesmo, o mesmo acontecendo com o limiar de contração.

(*) $NaCl$ . . . . . 0,7 %
KCl . . . . . 0,03 %
$CaCl_2$ . . . . . 0,026 %
$NaHCO_3$ . . . . 0,003 %

E' de presumir-se, pois, que a *Pereirina* injetada no saco linfatico, antes de atingir no sangue uma concentração suficiente para influenciar a musculatura esqueletica, provoca uma paralisia de origem central, causa imediata da morte do animal. Como veremos mais adeante, o proprio musculo cardiaco da rã que sofre notavelmente a ação da *Pereirina* quando perfundido por uma solução, em Ringer, deste alcaloide, não demonstra nenhum efeito deprimente quando a *Pereirina* é administrada pela via linfatica, continuando o coração a pulsar forte e ritmadamente após a paralisia total do animal.

A excitabilidade da musculatura esqueletica foi ainda verificada medindo-se a cronaxia do musculo *in-situ*, antes e depois da aplicação direta da solução de *Pereirina* em Ringer (1 %). Os eletrodos, do tipo Lapique, eram colocados de forma a usar-se uma corrente descendente, no sentido do eixo longitudinal do musculo. Demos preferencia ao musculo sartorio, dada a disposição paralela das suas fibras, o que torna os dados mais constantes e por isso mesmo mais comparaveis, do que quando se usa o musculo gastrocnemio.

Para a verificação da cronaxia usámos o metodo das descargas de condensadores, sendo os valores expressos em milesimos de microfarad. Vemos a seguir os dados obtidos em duas das experiencias desta serie. A corrente eletrica era fornecida por um acumulador de 1,83 volts, sendo a reobase expressa em vigesimos desta voltagem.

Musculo sartorio do sapo (*Bufo marinus*) *in situ*.

TEMPO	REOBASE	CRONAXIA
15h,22′	1.8	65
15h,26′	*Pereirina* a 1 % em Ringer	
15h,30′	1.8	60
15h,34′	1.8	60
15h,45′	10.0	200

Musculo sartorio da rã (*leptodactylus ocellatus*) *in-situ* :

TEMPO	REOBASE	CRONAXIA
16h,06′	4.2	60
16h,10′	4.3	65
16h,15′	*Pereirina* a 1% em Ringer.	
16h,20′	7.9	50
16h,24′	7.8	90
16h,35′	6.9	300

Tanto o limiar galvanico, como a cronaxia e a resistencia á fadiga, três criterios distintos por nós utilisados para a avaliação da excitabilidade muscular, falam claramente em favor de uma ação notavel da *Pereirina* sobre essa propriedade do musculo estriado, deprimindo-a.

A influencia da *Pereirina* sobre o tronco nervoso foi investigada apenas no que concerne a excitabilidade deste orgão, medindo-se a cronaxia do nervo ciatico *in-situ* da rã e do sapo pelo metodo usado no caso do musculo, antes descrito.

Destruido o S. N. C. do animal era o nervo ciativo isolado numa extensão suficiente para a aplicação do eletrodo de Lapique. Ainda aqui usámos uma corrente descendente. Damos a seguir os resultados obtidos em duas das experiencias praticadas neste sentido. Tanto a reobase como a cronaxia são expressas da mesma maneira como no caso do musculo.

Nervo ciatico da rã (*leptodactylus ocellatus*) :

Tempo	reobase	cronaxia
17h,10′	1.7	27
17h,15′	*Pereirina* a 1 % em Ringer.	
17h,20′	1.8	32
	Pereirina a 1 % em Ringer.	
17h,25′	1.6	29
17h,35′	1.5	27

Nervo ciatico do sapo (*Bufo marinus*) :

Tempo	reobase	Cronaxia
15h,57′	0.8	60
16h,00′	0.8	55
	Pereirina a 1 % em Ringer.	
16h,05′	1.1	65
16h,09′	1.4	60
16h,18′	1.5	50
16h,25′	1.8	40
16h,30′	1.3	45
16h,37′	1.5	55
16h,45′	2.0	25

Nenhuma demonstração, pois, de menor excitabilidade podemos verificar para o lado do nervo ciatico sob a ação da *Pereirina*. Pelo contrario, em alguns casos, como no do protocollo acima (sapo), se alguma variação houve digna de nota foi no sentido de um aumento da excitabilidade, máo grado a concentração relativamente elevada da solução usada e a demora na aplicação da mesma, feita sempre entre as determinações da cronaxia.

A dissociação verificada entre a excitabilidade do nervo motor e do musculo, poderia induzir á suposição de que a paralisia observada sob a ação da *Pereirina* fosse devida ao fenomeno da curarização. Não nos parece, todavia, que isso seja verdade, porquanto tanto na rã como no sapo, após a paralisia total do animal, a excitação eletrica do ciatico provocou sempre contração dos musculos por êle inervados. Por outro lado, o musculo cardiaco que apresenta, como já afirmámos anteriormente, uma menor resistencia á *Pereirina*, não parece ser afetado por esta droga quando administrada por via linfatica, estando já o animal em franca paralisia.

Pensamos por conseguinte que a *Pereirina*, conquanto seja capaz de provocar notavel modificação da cronaxia do musculo sem afetar a do nervo motor correspondente quando aplicada *in-loco*, paralisa o animal por uma ação sobre o sistema nervoso central.

II — Tecido muscular liso e sistema nervoso autonomo.

A influencia exercida pelo sistema nervoso autonomo através das inervações simpatica e para-simpatica sobre a musculatura lisa dos diversos orgãos da economia, torna por vezes dificil a interpretação do modo de agir das drogas sobre a atividade motora desta musculatura. E tão grande é esta influencia que o estudo da farmacologia do musculo liso tem sido feito simultaneamente com o do sistema nervoso autonomo.

Daí, pois, escolhermos para as investigações neste terreno 4 sortes de preparações musculares lisas dotadas de inervações com funções diferentes, de forma a deixar bem claro o verdadeiro ponto de ataque das drogas, isto é, a fibra muscular ou a terminação nervosa. Para este fim observamos os efeitos provocados pela *Pereirina* sobre varias preparações de utero, intestino, bexiga e pupila, conservadas algumas *in-vivo* e outras *in-vitro*.

A) *Utero.*

O utero dos mamiferos recebe duas sortes de inervação : uma, simpatica, atravez dos nervos hipogastricos oriundos do ganglio mesenterico inferior e outra, para-simpatica, constituida pelos

nervos pelvicos provenientes das 2.ª, 3.ª e 4.ª raizes sacras. As funções destes nervos são variaveis conforme a especie em apreço e ainda o estado atual do utero. Sabe-se que na mulher, na cadela e na coelha, por exemplo, ambas as inervações têm função motora, ao passo que na cobaia, e na rata a inervação simpatica é inibitoria, emquanto que a para-simpatica é motora. Por outro lado, o estado atual do utero tem egualmente, em certas especies, como a gata, grande influencia sobre a funcão simpatica. Assim emquanto que no utero normal o simpatico é inibidor, no utero prenhe, ou durante o periodo do estro, essa função passa a ser motora.

Nas nossas experiencias usámos preparações uterinas de cadela, coelha, cobaia e rata, as duas primeiras respondendo com contração e as duas ultimas com inibição á excitação simpatica.

Utero de cadela. — Todas as experiencias realizadas com o utero de cadela foram feitas com preparações *in-situ*. O animal anestesiado com morfina seguida de sonifeno (pela veia) ou de solução de Grehant (*), pelo estomago, era fixado em uma goteira e operado. Após a fixação de uma canula na traquéa, para evitar complicações respiratorias durante a experiencia, procedia-se á vagotomia bilateral e ligação de uma das carotidas primitivas a um manometro de mercurio para a tomada da pressão sanguinea conjuntamente com o registro dos movimentos uterinos. Estes eram obtidos por meio de uma haste inscritora ligada por um fio de seda aos dois cornos uterinos suspensos dentro de uma camara úmida, segundo o metodo de Trendelemburgo. Para isso procedia-se naturalmente á abertura da cavidade abdominal dentro da qual a camara era fixada. A administração da *Pereirina* era feita endovenosamente pela veia femural.

Em todas as experiencias realizadas com esta preparação observamos sempre notavel ação oxitoxica. A contração do utero, como se poderá facilmente verificar pelas figuras 5, 6 e 7, processa-se lenta e progressivamente, atingindo niveis bastante elevados e permanecendo o utero por vezes em forte contração, mesmo após a parada completa da circulação, conforme atesta a figura 7. A excitação provocada pela *Pereirina* sobre o orgão uterino precede mesmo, em alguns casos, as modificações circulatorias, denotando particular afinidade desta droga por esse orgão.

Utero de coelha. — O utero de coelha foi sempre usado em preparações isoladas. Para isso era o animal sacrificado com uma pancada forte na cabeça ; removiam-se os dois cornos uterinos

(*) Cloroformio . . . . . 50 cc.
Alcool . . . . . 500 cc.
Agua . . . . . 500 cc.
Dóse: 8 cc, por quilo de animal.

que eram então conservados em solução de Ringer — Locke (*). Para a experiencia, fixava-se um desses cornos por uma das suas extremidades ao ramo horizontal de um bastão de vidro em L, sendo pela outra extremidade ligado diretamente ao miógrafo. A preparação era megulhada em solução de Ringer-Locke aquecida a 38°C. atravez da qual borbulhava continuamente uma corrente de oxigenio. A solução de *Pereirina* era lançada diretamente no banho perfusor.

Com esta preparação observamos invariavelmente, sob a ação desta droga, notaveis efeitos excitatorios, conforme atestam as figuras 8 e 9.

Estas experiencias denotavam que a ação oxitoxica da *Pereirina* era de natureza periferica. Até aqui, porém, nenhuma conclusão poderiamos tirar sobre o ponto de ataque da droga, si a fibra muscular, si as terminações nervosas autonomas, (simpatica e parasimpatica) ambas de funcção motora.

Para a elucidação desta questão realizamos outras experiencias com as preparações seguintes sobre as quais os nervos simpatico e para-simpatico têm funções opostas.

Utero de cobaia. — Nas experiencias praticadas com o utero da cobaia seguimos a mesma tecnica já descrita para a ultima preparação estudada. Quanto aos resultados obtidos, êles se assemelham aos observados com as preparações uterinas de coelha conforme revelam as figuras 10 e 11. E' de se notar, porém, que aqui a elevação do tono muscular não é tão apreciavel como nas experiencias com o utero de coelha.

A atividade contratil manifestada sob a ação da *Pereirina* pela preparação correspondente á figura 11 é extraordinaria, sobretudo si se considera a reduzida contratilidade exibida inicialmente pela preparação. A adição de adrenalina neste caso denotou a franca oposição existente entre as ações desta substancia e da *Pereirina*, esta provocando efeitos motores e aquela efeitos inibidores, confirmando assim o que dissemos antes, relativamente á função da inervação simpatica que na especie animal em questão é inibidora.

Os resultados obtidos com as preparações uterinas de cobaia, levam-nos pois á convição de que a ação oxitoxica da *Pereirina* é de natureza periferica, tendo por ponto de ataque a propria fibra muscular.

Utero de rata. — Com o utero de rata branca seguimos a mesma tecnica usada nas duas preparações anteriores, com a di-

---

(*) $NaCl$ . . . . . 0,92 o/o
KCl . . . . . 0,042 o/o
$CaCl_2$ . . . . . 0,012 o/o
$NaHCO_3$ . . . . 0,015 o/o

ferença porém de que aqui, dado o reduzido volume da preparação, usamos de uma só vez ambos os cornos uterinos.

Na figura 12 observam-se claramente os resultados obtidos. Como vemos, a adição da *Pereirina* ao banho perfusor foi imediatamente seguida de notavel contratura. Experimentada a atropina, não demonstrou ela nenhuma ação inibitoria, denotando assim que a contratura provocada pela *Pereirina* não decorria de uma excitação para-simpatica. A adrenalina, pelo contrario, produziu imediata, quéda do tono e parada completa das contrações ritmicas, confirmando mais uma vez a nossa asserção de que a *Pereirina* não é uma droga simpatomimetica, como poderiam indicar as experiencias realizadas com o intestino e as preparações uterinas da cadela e da coelha.

B) *Intestino.*

O intestino, semelhantemente ao que occorre com o utero, recebe duas sortes de inervação autonoma : a simpatica proveniente do ganglio celiaco e a para-simpatica atravez do nervo pneumogastrico. Sómente as porções mais inferiores do tubo intestinal, talvez do colo transverso ao reto, são inervadas pelos nervos hipogastrico e pelvico, aquêle de função inibitoria e este de função motora.

A preparação duodenal, dada a extraordinaria constancia dos efeitos simpatico e para-simpatico e a contratilidade notavel de que é normalmente possuidora, presta-se admiravelmente ás investigações em torno da ação das drogas sobre a musculatura lisa.

Nas experiencias realizadas com a preparação intestinal, utilizamo-nos de um segmento de duodeno retirado de coelho morto com uma pancada na cabeça. A tecnica adotada neste caso foi identica á do utero isolado, descrita anteriormente.

Suspenso o segmento do duodeno em condições apropriadas, liquido perfusor de concentração ionica adequada, temperatura de 38°C., boa oxigenisação do meio, observam-se normalmente contrações expontaneas acompanhadas de um tono apreciavel.

Nossas observações com a preparação intestinal revelaram os seguintes fatos : a *Pereirina*, adicionada ao banho, provoca invariavelmente uma quéda do tono a que se ajunta posteriormente uma diminuição e em alguns casos, uma parada completa das contrações ritmicas (figuras 13 e 14).

Este efeito depressor da *Pereirina* poderia reconhecer como causa um dos seguintes fenomenos : paralisia das terminações para-simpaticas ; excitação das terminações simpaticas e depressão direta da fibra muscular.

Quanto á esta ultima hipótese, parece afastada com a observação de que o clorato de bario feito agir sobre a preparação intestinal após a ação paralisante da *Pereirina*, continua a provocar

a reação contratil caraterística. A oposição nos efeitos verificados no caso do utero de cobaia e de rata, sob a ação da *Pereirina* e da adrenalina, denota, por outro lado, que a paralisia observada no caso da preparação duodenal após a aplicação da *Pereirina*, tambem não pode correr á conta de uma influencia simpatica. Resta portanto a hipótese de uma paralisia das terminações nervosas parasimpaticas que não só se nos afigura razoavel pela exclusão das demais, como tambem pelo fato de que a pilocarpina administrada após a *Pereirina* perde consideravelmente a sua ação constritora, como se poderá verificar nas figuras 12 e 13. Confirmando mais ainda esta suposição, veremos adeante como a *Pereirina* é capaz de paralisar as terminações parasimpaticas do coração e da pupila.

C) *Bexiga.*

A musculatura lisa da bexiga é tambem influenciada pelo sistema nervoso autonomo atravez dos nervos hipogastrico e pelvico. Neste orgão a função da inervação autonoma é ainda mais complexa do que no utero. Ha egualmente variações qualitativas de acordo com a especie e de acordo com as diversas funções da bexiga. Assim a estimulação do nervo hipogastrico (simpatico) provoca uma contração ligeira da região do trigono seguida de um relaxamento de todos os musculos da bexiga. Por outro lado, a estimulação do nervo pelvico (parasimpatico) provoca contração geralmente limitada á região do fundus. Estes efeitos são passiveis de modificações quantitativas e qualitativas, de acordo com a intensidade dos estimulos (eletricos ou quimicos) e com o estado de tensão inicial da musculatura.

Facil é por conseguinte perceber-se a extrema dificuldade na interpretação dos resultados colhidos com esta sorte de preparação, sómente possivel confrontando-se essses resultados com os dados obtidos em experiencias realizadas com outras preparações de musculo liso.

Nas nossas experiencias usámos um segmento longitudinal de bexiga de coelho suspenso em Ringer-Locke a 38°C. de acordo com a tecnica descrita para o utero isolado deste mesmo animal.

A adição da *Pereirina* ao banho perfusor provoca, como se vê na figura 15, uma quéda lenta e progressiva do tono. Este efeito poderia ser devido a uma excitação do nervo simpatico, ou a uma inibição do parasimpatico, ou ainda a uma depressão diretamente exercida sobre a propria fibra muscular. Pela figura acima referida, verifica-se que a excitabilidade direta da musculatura permanece íntegra, pois que responde por contração á ação estimulante do bario. Vimos tambem em outra preparação (utero) que a *Pereirina* não tem nenhuma ação simpatomimetica, tudo indicando por conseguinte que o relaxamento provocado por esta droga na preparação da bexiga resulta de uma paralisia da inervação parasimpatica.

D) *Pupila.*

Observada a ação paralisante da *Pereirina* sobre as terminações nervosas parasimpaticas, ação esta semelhante á da atropina, era natural a nossa curiosidade em saber os efeitos que a mesma substancia provocaria para o lado da pupila.

Como sabemos, a pupilla é formada por duas sortes de musculatura lisa, uma de fibras circulares inervada pelo nervo oculo-motor (parasimpatico) e outra de fibras radiais inervada pelo simpatico. Uma dilatação pupilar poderia então ser provocada por dois mecanismos diversos : a paralisia das terminações parasimpaticas e a excitação das terminações simpaticas.

Para investigar a ação da *Pereirina* sobre a pupila, utilisamonos dos globulos oculares do sapo isolados e mergulhados, um na solução de Ringer e outro nesta solução adicionada de *Pereirina* numa concentração de 1 %.

A figura 16, reproduzida de uma das experiencias deste genero traduz perfeitamente os resultados obtidos. A' vista das observações relatadas anteriormente em que fizou provada a ação deprimente da *Pereirina* sobre a inervação parasimpatica, é justo concluirmos por egual mecanismo para a explicação da midriase aqui observada.

III — Terminações nervosas sensitivas.

O metodo usado para o estudo experimental da ação da *Pereirina* sobre as terminações nervosas sensitivas foi o de Turk. Comquanto este metodo seja um tanto grosseiro para avaliações de ordem quantitativa, presta-se perfeitamente para observações qualitativas, revelando claramente o poder anestesico local de varias substancias.

A tecnica é, em resumo, a seguinte : decerebra-se uma rã, ou um sapo ; em seguida dependura-se o animal pelo maxilar inferior por meio de um gancho fixado em um suporte, de forma que as patas fiquem suspensas no ar ; mergulha-se uma das patas posteriores em uma solução de HCl a 0,5% e registra-se por meio de um cronometro o tempo decorrido desde o momento da imersão até o da retirada da pata pelo ato reflexo provocado pela excitação química das terminações sensitivas da pele ; lava-se a pata com agua e repete-se esta operação varias vezes, tirando-se então uma media dos dados cronometricos obtidos que será tomada como o tempo reflexo normal. Obtido este, mergulha-se a pata na solução da droga a experimentar, observando de quando em vez o tempo reflexo pelo mesmo processo antes descrito com a solução acida.

Pelas nossas observações com a *Pereirina* usada em solução a 1 %, em Ringer, concluimos que esta substancia não exerce nenhuma ação deprimente sobre as terminações nervosas sensitivas, conforme se poderá constatar da seguinte experiencia cujo protocolo reproduzimos. Nas nossas experiencias fizemos sempre observações de contrôle, mergulhando uma pata na solução de *Pereirina* com Ringer e a outra na solução de Ringer apenas, medindo em ambas o tempo reflexo. Em nenhuma das experiencias podemos observar qualquer diferença sensivel que nos levasse a supor, ao menos, qualquer ação anestesiante.

Anotemos entretanto que depois da aplicação da *Pereirina*, comquanto o tempo reflexo não se modifique, a reação demonstrada pelo animal perdura maior tempo. E' assim que antes da *Pereirina*, logo que se lava a pata com agua, depois da aplicação da solução acida, o animal entra em repouso, ao passo que depois da *Pereirina*, mesmo lavando a pata demoradamente com agua, o animal continua por muito tempo a movel-a, com flexões e extensões alternadas para só muito depois conserval-a distendida.

E' o seguinte o protocolo a que nos referimos antes.

Sapo (*Bufo marinus*)

Tempo reflexo, em segundos :

	PATA DIREITA	PATA ESQUERDA
1.ª determinação	4	3 4/5
2.ª determinação	4 4/5	7
3.ª determinação	4 4/5	7 4/5
4.ª determinação	3 2/5	3 3/5
5.ª determinação	3 3/5	4
Médias	4	5
Após 10 minutos de imersão em *Pereirina* :	5 1/5	5 1/5
Após 20 minutos de imersão em *Pereirina*	5 2/5	7
Após 30 minutos de imersão em *Pereirina*	6	9
Após 60 minutos de imersão em *Pereirina*	5 2/5	4
Após 1h,40′ de imersão em *Pereirina*	5	5

Conforme foi dito anteriormente sómente a pata direita era imersa em *Pereirina*, sendo a pata esquerda imersa em solução de Ringer.

CONCLUSÕES

A *Pereirina* experimentada sobre os musculos gastrocnemio e sartorio da rã e do sapo demonstrou uma nitida ação deprimente sobre a excitabilidade e a contratilidade da fibra muscular esqueletica.

A fibra muscular lisa do intestino e da bexiga do coelho reage por inibição, tendo-se verificado que este fenomeno corre por conta de uma ação paralisante da *Pereirina* sobre as terminações nervosas parasimpaticas e não diretamente sobre o elemento contratil da fibra muscular.

A musculatura uterina reage de modo inverso, demonstrando sempre efeitos excitatorios. Esta reação independe da inervação simpatica cuja função varia conforme a especie. Esta ação oxitoxica é portanto exercida diretamente sobre a fibra muscular.

A solução de *Pereirina*, em Ringer, diretamente aplicada sobre o globo ocular isolado do sapo, provoca forte dilatação pupilar, emquanto que a solução de Ringer pura provoca fenomeno inverso.

Experimentada a *Pereirina* sobre o tronco nervoso (nervo ciatico), não observamos nenhuma modificação da sua excitabilidade, tomando como criterio a cronaxia.

As terminações nervosas sensitivas da pata do sapo não são paralisadas nem mesmo deprimidas pela *Pereirina*.

CAPITULO III

Ação da Pereirina sobre a circulação

Na verificação experimental das reações vaso-motoras provocadas por meio das drogas, é de uso observarem-se desde logo as modificações induzidas para o lado da pressão sanguinea, um dos mais adequados criterios para uma idéa de conjunto sobre a atividade da substancia experimentada no tocante á sua influencia sobre as diversas partes componentes do sistema vaso-motor. Este, como é do conhecimento de todos, é constituido por três partes principais : o coração, os vasos e o centro vaso-motor localisado no bulbo entre os corpos quadrigemeos e o calamo escriptorio, na visinhança por conseguinte do centro respiratorio.

Uma vez constatada qualquer modificação da pressão sanguinea, outros metodos experimentais se fazem necessarios afim de se esclarecer o ponto ou os pontos de ataque da droga, isto é, uma ou outra das partes constitutivas do sistema vaso-motor. Ter-se-á então uma idéa precisa da influencia exercida pela substancia em questão sobre a circulação.

A) *Pressão sanguinea.*

Para as experiencias sobre a pressão sanguinea preferimos o cão pela facilidade que apresentam a sua obtenção e o seu manejo. O metodo utilisado para a tomada da pressão foi o usual — o registro grafico da pressão carotidiana por intermedio de um manometro de mercurio posto em comunicação por um sistema de tubos de borracha, torneiras e canulas com uma das carotidas primitivas do animal. Este sistema é cheio de uma solução anticoagulante, no nosso caso o citrato de sodio a 10% e o manometro munido de um flutuador ligado por uma haste vertical a uma outra horizontal inscritora. Os movimentos impressos pelos batimentos cardiacos á coluna liquida que enche todo o sistema se transmitem á haste inscritora e são assim registrados facilmente no papel enfumaçado de um quimografo em movimento.

Por um traçado obtido por este metodo podemos apreciar mais ou menos as modificações induzidas para o lado do trabalho

cardiaco e da tonicidade das paredes vasculares, os dois fatores primordiaes asseguradores da pressão sanguinea. Claro é que qualquer um destes fatores é condicionado por um numero maior de fatores subsidiarios como a massa, a composição, a reação e a temperatura do sangue, o enchimento diastolico e o rendimento sistolico do coração, a frequencia dos batimentos cardiacos, o tono do centro vaso-motor transmitido ao aparelho circulatorio por intermedio dos nervos vaso-constritores e vaso-dilatadores e outros mais que serão apontados no decurso da nossa exposição neste capitulo.

Terminada a preparação do sistema para a tomada da pressão sanguinea, procediamos á vagotomia bilateral ou á atropinização do animal, bloqueando assim as terminações cardiacas dos nervos vagos afim de afastar a interferencia de reações consecutivas á atividade do centro cardio-inibidor.

A administração da *Pereirina* éra feita endovenosamente por uma das veias femuraes.

Do que observamos com esta sorte de preparação podemos concluir o seguinte : a *Pereirina* mesmo em doses diminutas, como ½ miligr. por quilo de animal, é capaz de produzir acentuada quéda da pressão sanguinea (fig. 17) ; a intensidade, a rapidez e a duração desta quéda variam naturalmente com a dose injetada e as condições atuaes do animal, sobretudo a pressão inicial. As pequenas doses, como aquela cima, podem provocar primeiramente uma elevação seguida de baixa de pressão (fig. 17, I), bem como fenomenos de excitação vagal que se traduzem nos traçados por um ligeiro retardo na frequencia e um aumento na amplitude dos batimentos cardiacos. (fig. 6). Doses mais elevadas, como 2 ½ miligrs. por quilo, além da reação hipopietica normalmente observada, produzem tambem uma paralisia das terminações parasimpaticas, donde a ausencia de inibição cardiaca pela excitação eletrica da extremidade periferica do nervo pneumogastrico, conforme se constata claramente nas figuras 18 e 19.

Relativamente á elevação incial verificada na figura 17, dois fatores concorreram a nosso ver para esta reação. Em primeiro logar a dose pequena de *Pereirina* empregada, não afetando de pronto e profundamente o coração e em segundo lugar a atropinização previa do animal com o consequente bloqueio das terminações parasimpaticas cardiacas, evitando deste modo qualquer efeito vagal por vezes observado no inicio da ação da *Pereirina*. E' o que se pode observar, por exemplo, no caso da figura 6.

As observações agora relatadas e referentes á ação paralisante da *Pereirina* sobre as terminações cardiacas do pneumogastrico, corroboram as anteriormente recolhidas quando tratamos da ação dessa substancia sobre a musculatura lisa e respetiva inervação autonomica.

A que pode ser devida a baixa da pressão sanguinea provocada pela *Pereirina?*

As modificações da pressão sanguinea podem ser de natureza cardiaca ou vascular, ambas obedecendo a causa central ou periferica, sendo que as modificações vasculares ainda podem decorrer de perturbações endocrinicas e sanguineas, exemplificadas estas ultimas nos casos de choque e hemorragia.

Pelos traçados constatamos facilmente que as terminações simpaticas vaso-motoras e a musculatura lisa dos vasos continuam integras, reagindo perfeitamente á acão da adrenalina, mesmo após a ação de doses bastante elevadas de *Pereirina* (figuras, 16, 17 e 18).

Excluida a porção mais periferica do sistema vaso-motor, restam-nos duas hipóteses a considerar : ou a quéda da pressão sanguinea deriva de uma ação da *Pereirina* sobre o centro vaso-motor com repercussão por conseguinte sobre a tonicidade da musculatura vascular, ou ela é devida a uma insuficiencia do trabalho cardiaco.

Quanto á diminuição do volume do sangue, outra causa apontada antes para as reações hipopieticas, ocorre somente nos casos de choque, pelo extravasamento do paslma sanguineo em virtude de uma anormal permeabilidade da parede dos capilares e de hemorragia, condições essas não encontradas nas nossas experiencias.

A' vista do que já foi observado, somos levados a admitir que o enfraquecimento cardiaco constitue a razão da baixa da pressão sanguinea verificada sob a ação da *Pereirina*.

Para que se tenha como certa esta conclusão, preciso se faz porém observar o papel exercido pelo centro vaso-motor, pelo coração e pelos vasos sanguineos, seja excluindo um ou outro destes fatores, seja observando a ação da *Pereirina* diretamente sobre qualquer um dêles isoladamente.

O papel desempenhado pelo centro vaso-motor nas reações vasculares pode ser constatado observando-se os efeitos produzidos pela droga na ausencia deste centro. Para isso basta seccionar-se a medula transversalmente atravez dos espaços inter-vertebraes em qualquer porção compreendida entre a 5.ª vertebra cervical e a 2.ª dorsal. Fica deste modo excluido o centro vaso-motor sem afetar a respiração. Sabido é que ao longo da medula são encontrados outros centros vaso-motores acessorios, mas de importancia secundaria e para cuja exclusão seria necessaria a destruição completa da corda medular. Para o fim que temos em vista bastanos, entretanto, a exclusão do centro principal, sobretudo pelo fato de que as experiencias anteriores já nos dão a indicação de que a quéda da pressão sanguinea provocada pela *Pereirina* tem por causa principal um enfraquecimento cardiaco. E é isto o que nos revela a figura 19 obtida com a exclusão do centro vaso-motor pela secção transversa da medula, praticada entre as 6.ª r 7.ª vertebras cervicais. Uma diferença apenas foi notada : menor rapidez no processar-se a quéda da pressão sanguinea, que se pode verificar examinando as figuras 17 e 18. Parece portanto perfeitamente demonstrado que a reação hipopietica provocada pela *Pereirina* obedece principalmente a uma causa periferica cardiaca ou vascu-

lar. Dizemos principalmente porque o fato apontado acima, relativo á quéda menos rapida da pressão após a exclusão do centro vaso motor, parece indicar que este centro é em parte afetado pela droga.

A natureza periferica da baixa da pressão observada sob a ação da *Pereirina* pode todavia ser ainda mais precisada, pesquisando-se a ação desta substancia diretamente sobre os vasos sanguineos e sobre o coração isolado.

B) *Vasos sanguineos.*

No tocante á possivel participação dos vasos sanguineos na reação hipopietica produzida pela *Pereirina*, procuramos investigal-a observando diretamente a influencia exercida por esta substancia sobre os vasos sanguineos de rãs e coelhos preparados pelo metodo de Trendelemburgo. Por este metodo irregam-se artificialmente as partes posteriores do animal, introduzindo-se o liquido perfusor proveniente de um frasco Mariotte através de uma canula fixada na aorta abdominal e recolhendo-se este liquido, que se escôa em gotas, por uma outra canula fixada na veia abdominal, no caso da rã ou da veia cava inferior, no caso do coelho. Registrando-se o numero de gotas escoadas simultaneamente com o tempo decorrido, poder-se-á avaliar o debito venoso por minuto que aumentará no caso de uma vaso-dilatação, ou diminuirá si ocorrer uma vaso-constrição. A droga é injetada diretamente no tubo de borracha que liga o frasco de Mariotte á canula arterial.

Esta tecnica exclue inteiramente a participação dos centros vaso-motores e do coração, de forma que quaisquer modificações no debito venoso traduzirão com segurança as reações provocadas sobre o calibre dos vasos sanguineos pela droga em questão.

Nossas observações neste particular afastam a hipotese de uma reação vascular para a explicação da quéda da pressão sanguinea sob a influencia da *Pereirina*. Tanto na rã como no coelho não observamos nenhuma modificação do debito venoso, conforme atestam as figuras 20 e 21. Na figura 22 obtida na mesma experiencia da anterior observámos a integridade funcional da inervação simpatica que reagiu perfeitamente a uma dose de adrenalina, provocando a vaso-constrição carateristica durante a qual uma outra dose de *Pereirina* foi ainda impotente para promover a dilatação da musculatura vascular. Esta dilatação só se processou lentamente com o desaparecimento normal do efeito da adrenalina (fig. 22, II).

Excluida assim a interferencia dos centros vaso-motores e dos vasos sanguineos na reação hipopietica verificada sob a ação da *Pereirina*, resta-nos como ultima hipótese, para explicar esta reação a insuficiencia do trabalho cardiaco.

C) *Coração.*

Varias preparações podem ser utilisadas para a verificação da influencia diretamente exercida pelas drogas sobre o orgão cardiaco bastando citar, entre outras, as preparações feitas segundo os metodos de Straub, de Williams, de Hering e Bock, de Starling, de Lagendorff, o eletro-cardiografico e outros mais afora as modificações baseadas nestes metodos e usadas por varios investigadores, conforme se vê na literatura.

A tomada da pressão sanguinea, antes descrita, pode até certo ponto fornecer indicações sobre os efeitos cardiacos provocados pelas drogas passadas á circulação. Essas indicações são entretanto insuficientes, motivo porque desejamos observar por meio de preparações cardiacas isoladas, sem a interferencia portanto do sistema nervoso central e das modificações vasculares, os efeitos produzidos pela *Pereirina* sobre o trabalho cardiaco.

Nossas pesquisas neste particular foram feitas com o coração da rã e do sapo perfundido com solução de Ringer, quer isolado, suspenso em um banho perfusor, quer mantido *in-situ* e perfundido artificialmente atravez da veia cava posterior.

A primeira dessas preparações por ser extremamente simples não pode fornecer as indicações precisas colhidas com a segunda em que as condições fisiologicas são mais ou menos as mesmas encontradas normalmente. Todos sabemos da influencia exercida pelo enchimento diastolico e pela resistencia periferica que se opõe ao jato sistolico, sobre o trabalho cardiaco, de forma que a preparação cardiaca *in-situ* é a que melhor se presta aos fins da nossa experimentação. Nem por isso deixaremos de referir as observações obtidas com a preparação isolada.

a) Coração isolado.

A preparação isolada é feita retirando-se o coração com as suas diversas partes, seio, auriculas e ventriculo e fixando-o pela sua porção sinusal ao ramo horizontal de um bastão em L e pelo ápice ventricular diretamente ao miografo.— Mergulhado em uma solução de Ringer atravez da qual borbulha permanentemente uma corrente de oxigenio, o coração nestas condições bate expontaneamente horas a fio, prestando-se assim ás indagações farmacodinamicas.

Com ssta sorte de preparação e sob a influencia da *Pereirina* podemos observar, entre outros fatos de menor importancia, modificações acentuadas para o lado da condutibilidade, que se traduzem por uma dissociação auriculo-ventricular perfeitamente constatavel na figura 23. Examinando-se mais cuidadosamente este traçado podemos verificar que pouco depois da administração da se-

gunda dose de *Pereirina* ao banho perfusor, começaram a desaparecer, isoladamente, alguns batimentos ventriculares nos pontos assinalados pelas flechas. Substituindo-se o banho por um outro normal (sem *Pereirina*) continuaram as mesmas manifestações de dromotropismo negativo, cada vez mais acentuadas, demonstrando claramente uma grande afinidade da droga pelo tecido cardiaco. Mais adeante observam-se tambem algumas extra-sistoles ventriculares assinaladas pelas flechas.

b) *Coração* in-situ.

Com as preparações cardiacas *in-situ*, nossas observações foram mais completas. Em algumas delas o coração foi perfundido artificialmente através da veia cava posterior na qual fixavamos uma canula de vidro ligada por tubos de borracha e um tubo de vidro em Y a dois frascos de Mariotte, um dos quais continha solução de Ringer e o outro esta solução adicionada de *Pereirina*. Esses reservatorios eram colocados de tal forma que a pressão com que a solução deles escorria era a mesma, afim de não falsear os resultados. Por meio de pinças faziamos circular pelo coração ora uma, ora outra das soluções, registrando-se os batimentos cardiacos por meio de uma haste inscritora ligada diretamente ao ápice ventricular. Por vezes observamos tambem o rendimento sistolico ligando-se uma das aortas e fixando-se na outra uma canula em comunicação com um tubo de vidro pelo qual se escoava, em gotas, o liquido proveniente do coração. Este liquido era recebido em um pequeno provete calibrado, durante um tempo determinado e o rendimento sistolico por minuto transportado para o grafico no ponto correspondente ao da observação.

Outras vezes registravamos separadamente, mas ao mesmo tempo, os batimentos das auriculas e do ventriculo, aquelas ligadas lateralmente por dois fios que iam ter a uma alavanca e este pelo ápice ligado a outra alavanca inscritora.

Finalmente, noutra sorte de preparação, a circulação foi deixada intata, procedendo-se apenas á destruição do S. N. C. e abertura do torax, sendo a solução de *Pereirina* deposta em gotas sobre o coração.

Com essas varias preparações podemos observar os seguintes fatos : a *Pereirina*, mesmo em concentrações muito fracas, como por exemplo, 1:100.000, é capaz de provocar um enfraquecimento progressivamente crescente das contrações cardiacas e simultaneamente diminuição do rendimento sistolico (figuras 24 e 25) ; por vezes a fase de depressão é precedida de um fugaz beneficiamento por parte só do ventriculo, conforme se verifica nas figuras 26 e 27 ; esta fase de hiperexcitabilidade ventricular talvez explique o aparecimento das extra-sistoles a que nos referimos na parte anterior, quando tratamos do coração isolado ; a perfusão com Rin-

ger normal, após depressão acentuada dos batimentos cardiacos é capaz de restabelecer a força inicial das contrações (fig. 26) ; restabelecidas as condições iniciais do coração, uma segunda dose de *Pereirina* provoca os seus efeitos depressivos mais prontamente do que a primeira dose, donde a conclusão de que não ha aumento da resistencia, isto é, menor reatividade com as doses subsequentes, como acontece com outras substancias ; deposta em gotas sobre o coração, a *Pereirina* em mais alta concentração provoca a mesma depressão progressivamente crescente. Neste caso o exame do traçado, sem a inspeção direta da preparação, poderia levar á suposição de que a *Pereirina* agiria tal qual as substancias digitalicas, produzindo a parada do coração em sistole (fig. 29). Isto não acontece porém. A elevação do traçado é devida á dilatação extrema das camaras cardiacas cujos diametros transversos preponderam sobre os verticaes, forçando deste modo a subida da alavanca inscritora. Este fato revela uma notavel ação tonotropica negativa por parte da *Pereirina*. A frequencia dos batimentos cardiacos não é modificada, a não ser quando ocorrem dissociações auriculo-ventriculares ou na fase final da intoxicação cardiaca.

A ação tonotrpoica negativa merece um registro á parte. Ela se evidencia claramente no grafico 28 em que se processa mesmo antes de qualquer sinal de depressão para o lado da contratilidade e mais ainda no grafico 26 em que se vêm simultaneamente os efeitos tonotropico negativo e inotropico positivo, isto é, quéda acentuada do tono e aumento da amplitude das contrações. Sómente mais tarde é que a ação depressora da *Pereirina* se extende á contratilidade, fazendo diminuir tambem a força dos batimentos.

CONCLUSÕES

De acordo com os fatos observados e expostos no presente capitulo, podemos concluir que a *Pereirina* exerce uma ação deprimente sobre o trabalho cardiaco, fazendo por isso baixar a pressão sanguinea, não tendo ação apreciavel sobre os vasos sanguineos.

Afetando o coração, demonstrou uma ação inotropica primeiramente positiva (em alguns casos) e posteriormente negativa ; uma ação tonotropica negativa e uma ação dromotropica tambem negativa (dissociação auriculo-ventricular). Num caso apenas poude se observar o fenomeno da extra-sistole (batimotropismo positivo?) concomitantemente com dissociação auriculo-ventricular. Pelo traçado parecia tratar-se de um bloqueio completo com contrações idio-ventriculares.

CAPITULO IV

Ação da pereirina sobre o sangue

O estudo da ação da *Pereirina* sobre o sangue impunha-se como um complemento ao capitulo anterior no qual relatamos os resultados obtidos no tocante aos efeitos provocados por este alcaloide para o lado da circulação. Ampliando nossas observações, pesquizamos agora a influencia da *Pereirina* sobre dois dos mais importantes fenomenos sanguineos, quais os da coagulação e da hemolise.

A) *Coagulação.*

O fenomeno da coagulação, pela sua complexidade, contina ainda um problema aberto á discussão. Varias teorias têm sido aventadas para sua explicação, invocando-se a interferencia de um numero consideravel de fatores com participação direta ou indireta no fenomeno em questão. Daí a dificuldade com que se defronta o investigador quando pretende esclarecer o mecanismo intimo da ação das substancias que de uma ou outra forma modificam o processo da coagulação sanguinea. Por este motivo não entramos nas nossas experiencias em indagações mais aprofundadas sobre o modo de ação da *Pereirina* sobre a coagulação, verificando apenas *in-vitro* o tempo da coagulação do sangue recolhido da veia jugular do cão e distribuido em uma serie de tubos de hemolise aos quais adicionavamos doses crescentes de *Pereirina*, todos com o mesmo volume total. Com uma ligeira inclinação lateral dos tubos observavamos, primeiramente de 10 em 10 minutos e depois mais espaçadamente, o estado de fluidez ou não da mistura, anotando-se os resultados obtidos. A solução de *Pereirina* foi feita em sôro fisiologico e os tubos conservados á temperatura do laboratorio. Damos a seguir os protocolos de duas das experiencias realizadas.

TEMPO	SÔRO	PEREIRINA 1:3200	PEREIRINA 1:1600	PEREIRINA 1:800	PEREIRINA 1:400	PEREIRINA 1:200	PEREIRINA 1:100
10′	+	+	—	—	—	—	—
20′	+	+	—	—	—	—	—
30′	+	+	+	—	—	—	—
40′	+	+	+	+	—	—	—
50′	+	+	+	+	+	—	—
60′	+	+	+	+	+	—	—
120′	+	+	+	+	+	—	—

TEMPO	SÔRO	PEREIRINA 1:3200	PEREIRINA 1:1600	PEREIRINA 1:800	PEREIRINA 1:400	PEREIRINA 1:200	PEREIRINA 1:100
10′	—	—	—	—	—	—	—
20′	+	—	—	—	—	—	—
30′	+	+	—	—	—	—	—
40′	+	+	+	+	—	—	—
50′	+	+	+	+	—	—	—
60′	+	+	+	+	+	—	—
120′	+	+	+	+	+	—	—

Pelos dados acima, verifica-se que a *Pereirina* já em concentrações de 1:3200 e 1:1600 é capaz de retardar o tempo de coagulação. Com concentrações mais elevadas esse poder impediente torna-se cada vez mais pronunciado, até que nas diluições de 1:200 e 1:100, ela impede inteiramente a coagulação sanguinea.

B) *Hemolise.*

As experiencias sobre a hemolise foram egualmente realizadas *in-vitro*. Para isso distribuiamos em uma serie de tubos apropriados uma mesma quantidade da solução de *Pereirina* em sôro fisiologico e em concentrações crescentes, adicionando-se a cada tubo 3 gotas de sangue de coelho desfribinado. Deixados á temperatura do laboratorio, eram esses tubos observados ao cabo de uma hora e no dia seguinte anotando-se os resultados obtidos. Vemos a seguir os protocolos de duas experiencias deste genero.

Pereirina . .	1:3200 3 cc.	1:1600 3 cc.	1:800 3 cc.	1:400 3 cc.	1:200 3 cc.	1:100 3 cc.	T. —
Sangue . . .	3 got.	3 got.	3 got.	3 got.	3 got.	3 got.	3 got.
Sôro	—	—	—	—	—	—	3 cc.
Após 1 hora	—	—	+	+	+	+	—
Após 18 horas	+	+	+	+	+	+	—

Pereirina . .	1:3200 3 cc.	1:1600 3 cc.	1:800 3 cc.	1:400 3 cc.	1:200 3 cc.	1:100 3 cc.	T. —
Sangue . . .	3 got.	3 got.	3 got.	3 got.	3 got.	3 got.	3 got.
Sôro	—	—	—	—	—	—	3 cc.
Após 1 hora	—	—	—	+	+	+	—
Após 18 horas	—	+	+	+	+	+	—

Por esses resultados podemos concluir que a Pe*reirina* é dotada de poder hemolitico bastante apreciavel. Dada a semelhança que apresentam entre si as soluções desse alcaloide e de saponina, no que diz respeito á propriedade de espumar pela agitação, somos levados a crer que a ação hemolitica da *Pereirina* se exerce pela dissolução dos lipoides constitutivos da membrana dos globulos vermelhos, tornando-a permeavel á hemoglobina, como sucede com a saponina.

Conquanto do ponto de vista meramente especulativo, as observações relatadas no presente capitulo tenham um interesse digno de nota, os poderes anti-coagulante e hemolitico da *Pereirina* não apresentam grande importancia para o clinico, dada a impossibilidade de se atingir, com as doses terapeuticas, uma concentração no sangue capaz de interferir com a coagulabilidade e a integridade dos elementos vermelhos do sangue. Antes mesmo que essa concentração seja atingida, já o coração será profundamente atacado pela droga, como vimos no capitulo precedente.

CONCLUSÕES

A *Pereirina* experimentada *in-vitro* sobre sangues de cão e de coelho, demonstrou, respectivamente, um poder anti-coagulante e uma ação hemolitica.

CAPITULO V

Ação da Pereirina sobre a respiração

No estudo da *Pereirina* sobre a respiração, preocupou-nos unicamente a mecanica respiratoria, observando os efeitos desta ação sobre a frequencia e a amplitude dos movimentos respiratorios.

Controlando o trabalho do aparelho respiratorio, ha no bulbo situado entre os tuberculos quadrigemeos e o cálamo escriptorio um centro sobre o qual já fizemos referencia anteriormente — o centro da respiração — e cuja excitabilidade é condicionada por varios fatores, sobretudo as tensões de oxigenio e gaz carbonico do sangue, aquele necessario ao seu proprio metabolismo e este atuando como estimulo normal e especifico do seu funcionamento.

Facil é pois compreender a grande influencia que sobre a respiração exerce o sangue circulante, veículo natural daqueles dois elementos.

Eis porque nas indagações experimentais sobre a respiração é aconselhavel a observação simultaneamente dos fenomenos respiratorios e circulatorios. Estes fatores ao mesmo tempo que condicionam o funcionamento do centro respiratorio, afetam igualmente outros centros bulbares, principalmente o vaso-motor.

Para a verificação dos efeitos provocados pela *Pereirina* sobre a respiração, servimo-nos de dois dispositivos, um constituido por uma balão de borracha alongado e fixado em torno do torax do animal (cão) posto em comunicação por um tubo de borracha, com um tambor de Marey. No percurso deste tubo intercalavamos um outro de vidro em T para a insuflação e regulação do ar dentro do sistema pneumatico. As modificações de pressão exercidas pelo torax sobre o balão durante as fases expiratoria e inspiratoria, transmitiam-se assim ao tambor cuja haste inscritora registrava no papel enfumaçado de um quimógrafo os movimentos respiratroios.

Outro dispositivo foi um pneumografo constituido por uma mola metalica em espiral colocada dentro de um tubo de borracha fechado em uma das extremidades e pela outra ligado a um tambor de Marey por meio de um tubo de borracha em cujo percurso inseriamos egualmente um outro de vidro em T. Este pneumografo era fixado em redor do torax do animal cujos movimentos respiratorios faziam variar a pressão interna do sistema movimentando

a haste inscritora do tambor. No caso do primeiro dispositivo as fases de inspiração e expiração reproduziam-se nos traçados por linhas de subida e de descida, respectivamente, o oposto se processando com o segundo dispositivo.

Pelo que observamos, a *Pereirina* parece não exercer particular influencia sobre a respiração. Isto aliás é o que já se poderia ter deduzido das experiencias sobre a pressão sanguinea, cujos traçados deixam transparecer as perturbações para o lado da frequencia e até mesmo da amplitude dos movimentos respiratorios. O registro direto desses movimentos pelos metodos agora descritos confirmam o que vimos de dizer. A figura 30 que reproduz simultaneamente os efeitos provocados pela *Pereirina* para os lados da respiração e da circulação, demonstra a estreita relação que ha entre estas funções. O exame deste grafico revela, de fato, que á proporção que se vae intensificando a quéda da pressão sanguinea, os movimentos respiratorios assumem novas modalidades. Dois fenomenos são a nosso ver dignos de registro particular : o estado de tetano inspiratorio que se processa gradativamente até inverter completamente a feição do traçado, isto é, as pausas que normalmente se seguiam ás fases expiratorias, passam a constituir um prolongamento da fase inspiratoria e a apnéa que tem lugar posteriormente em consequencia naturalmente de uma insuficiencia circulatoria bulbar pela quéda excessiva da pressão sanguinea e enfraquecimento das contrações cardiacas. Estabelecida a apnéa, o acumulo de gaz carbonico no sangue, isto é, a asfixia, provocando talvez uma descarga de adrenalina por excitação central da inervação esplancnica, produz uma melhoria no trabalho cardiaco caraterizada pelo aumento na força das contrações cardiacas e elevação da pressão sanguinea, conforme se verifica no grafico VI da figura citada. Em consequencia disto dá-se naturalmente uma melhor circulação bulbar e daí o restabelecimento dos movimentos respiratorios até que cessado o efeito estimulante da adrenalina, o coração volta a enfraquecer-se gradativamente, detendo-se afinal, no que é acompanhado paralelamente pela respiração.

CONCLUSÃO

A *Pereirina*, sem afetar especificamente o centro respiratorio modifica a frequencia, a forma e a amplitude dos movimentos respiratorios pelas perturbações que provoca para o lado da circulação, podendo mesmo induzir á apnéa quando a quéda da pressão sanguinea e o enfraquecimento cardiaco são por demais acentuados.

CAPITULO VI

Ação da Pereirina sobre a digestão

A administração *per-os* da *Pereirina* e seus sais, tal qual tem sido feita na pratica terapeutica, levou-nos a investigar a influencia que essa substancia poderia exercer sobre a atividade digestiva da pepsina.

Para isso tomavamos uma serie de tubos de hemolise nos quais colocavamos a mesma quantidade de uma solução de pepsina (1) e de acido clorhidrico (sol. normal) adicionada da solução de *Pereirina* em titulos diversos, mas o mesmo volume. Em cada tubo depositavamos então um pedaço de fibrina-carmim (2) colocando os tubos na estufa a 40°C. por espaço de uma hora quando então procediamos á leitura.

Os protocolos seguintes dão bem uma idéa do que foi observado. As quantidades são expressas em centimetros cubicos ou frações.

PEREIRINA :								
1:100	1:200	1:400	1:800	1:1600	1:3200	1:6400	—	—
0,75	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75		
PEPSINA (2:100) :								
1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	—
ACIDO CLORHIDRICO :								
0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
SÔRO FISIOLOGICO :								
—	—	—	—	—	—	—	0,75	1,75
LEITURA APÓS UMA HORA :								
+	+	+	+	+	+	+	+	—

(1) Pepsina em escamas de Eimer & Amend (New York).
(2) Fibrina-carmim, segundo GRUTZNER, de Merck (Darmstadt).

Farmacodinamica da Pereirina

Pereirina:								
1:100 0,75	1:200 0,75	1:400 0,75	1:800 0,75	1:1600 0,75	1:3200 0,75	1:6400 0,75	—	—
Pepsina (1:1000):								
1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	—
Acido clorhidrico:								
0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
Sôro fisiologico:								
—	—	—	—	—	—	—	0,75	0,75
Leitura após uma hora:								
+	+	+	+	+	+	+	+	—

Pelos dados acima podemos concluir que a *Pereirina*, mesmo em concentrações elevadas como 1:100, por exemplo, é incapaz de impedir a digestão da fibrina pela pepsina, quando usada esta nas proporções mencionadas nos protocolos. Foi ainda verificado que a *Pereirina* em solução acida é destituida de qualquer poder digestivo sobre a fibrina.

CAPITULO VII

Ação da Pereirina sobre a termogenese

Passada a fase do empirismo quando os extratos das cascas do *Pau Pereira* eram empregados na cura de um sem numero de doenças, inclusive as mordeduras de cobras (1), ficou como unica aplicação pratica do seu principio ativo — a *Pereirina* — o emprego nas febres e principalmente no impaludismo, considerado então como sucedaneo da quinina.

Segundo o conceito de alguns clinicos, tais como Backer e Clemente Ferreira, a *Pereirina* teria mesmo um mais alto poder curativo do que a quinina, tendo-se mostrado capaz de debelar casos de malaria nos quais a quinina havia fracassado inteiramente.

A noção de que a *Pereirina* era dotada de um poder febrifugo ficou então no consenso dos clinicos. Era razoavel, pois, que dirigissemos nossas vistas para este capitulo da farmacodinamica desta droga, justificando ainda mais esse estudo a controversia achada na literatura em torno do problema conforme se verá mais adeante.

Para o estudo experimental sobre o poder antitermico da *Pereirina*, fizemos 2 series de experiencias, uma com coelhos cuja temperatura tornaramos elevada por meio da punção termica e outra com coelhos tornados febrís pela administração de vacinas microbianas.

Antes de passarmos porém ao relato das nossas observações, digamos duas palavras sobre a questão dos antitermicos e anti-pireticos.

Para alguns autores as drogas capazes de baixar a temperatura animal deveriam ser divididas em duas classes : as que fazem baixar a temperatura normal e as que só são eficientes quando a temperatura se apresenta anormalmente elevada. Daí a divisão em drogas de ação anti-termica e drogas de ação anti-piretica.

Em torno deste problema muito se tem escrito e discutido, concordando por fim os autores em que a distinção entre drogas de ação anti-termica e drogas de ação anti-piretica não passa de uma noção puramente teorica. Na realidade porém o que se tem observado é que uma temperatura inicialmente elevada é muito mais

(1) Melo Moraes — *Botanica Brasileira* — Rio, 81 - Pag. 308.

facil de ser reduzida por meio das drogas do que a temperatura normal. Esta regra é aliás de ordem geral na farmacodinamica, podendo ser aplicada a todas as funções da economia. O agente capaz de retardar a função de um sistema qualquer, fal-o-á com mais facilidade si esta função estiver inicialmente exacerbada.

No que diz respeito aos anti-pireticos, sabemos que as doses terapeuticas destes agentes medicamentosos só são eficientes quando empregadas em individuos cuja temperatura se acha elevada. Para baixar uma temperatura normal, seria necessario empregar-se doses excessivas, dentro já dos limites da toxicidade e neste caso não se trataria mais de uma ação terapeutica ou anti-piretica, mas de uma ação toxica, capaz de paralisar entre outras funções do S. N. C. a que se prende á regulação da temperatura.

Eis porque deixamos para depois as observações em torno da ação da *Pereirina* sobre a temperatura normal, estudando aqui apenas a sua influencia sobre as temperaturas anormalmente elevadas por meio da punção termica e da vacina microbiana.

Nas experiencias sobre a termogenese a tomada da temperatura foi sempre feita no reto, em identicas condições para todos os casos.

A) *Punção termica.*

A questão da regulação termica constitue um dos capitulos mais interessantes da fisiologia e da farmacodinamica. Dentro deste capitulo resalta pela sua importancia a descoberta e consequentemente a existencia de um centro nervoso regulador da produção e do desperdicio caloricos, assegurando a temperatura normal dos animaes homeotermicos. Este centro situado dentro ou nas proximidades do corpo estriado pode ser afetado por meio de substancias quimicas ou meios fisicos. Funcionando tal qual um termostato, pode ser regulado para uma mais baixa ou mais alta temperatura, por meio de agentes fisicos e quimicos. Entre os primeiros destes agentes, a punção termica apresenta um interesse particular porquanto alterando o nivel de regulação deste centro, provoca apenas uma elevação da temperatura sem afetar outros sistemas da economia. Por meio desta punção podemos obter uma hipertermia pura sem os demais sintomas que formam o cortejo das pirexias de natureza toxica ou infeciosa.

Nenhum estudo portanto de farmacodinamica relativo á termogenese poderia ser feito sem a utilização deste processo que nos oferece a garantia de uma hipertermia sem a concomitancia de outras perturbações organicas capazes de mascarar o efeito desejado das drogas em observação.

A punção termica é praticada em coelhos, introduzindo-se um estilete no cerebro, por uma abertura praticada no ponto em que se cruzam as suturas coronaria e sagital da calota craneana. Quando bem sucedida, esta punção provoca imediatamente uma subida da

temperatura que em poucas horas alcança um nivel elevado, aí se demorando por um espaço de tempo relativamente longo (cerca de 24 horas), durante o qual poder-se-á observar a ação das substancias cujo poder anti-termico se deseja estudar.

A figura 31 representa uma curva de temperatura de um coelho puncionado desta maneira e na qual se pode observar a demorada permanencia da hipertermia.

A *Pereirina* foi empregada em injeções sub-cutaneas, nas doses de 3 centigrs. por animal, administradas em uma ou duas vezes conforme se vê nos graficos e protocolos aqui reproduzidos.

Do que foi observado a este respeito somos levados a concluir que a *Pereina* administrada nas doses mencionadas é capaz de baixar a temperatura de coelhos tornados hipertermicos pela punção do centro termo-regulador. A baixa contudo não é acentuada, não se podendo comparar o poder anti-termico da *Pereirina* com o dos outros febrifugos conhecidos.

O coelho 70 injetado primeiramente com 1cc da solução de *Pereirina* a 1 %, recebeu algum tempo depois uma segunda e egual dose demonstrando então pronunciados sinaes de paresia. Por este tempo a temperatura caíu mais profundamente para se elevar depois quando os fenomenos de perturbação motora desappareceram. Parece pois que com a segunda dose alcançamos o limiar da toxicidade, de forma que essa quéda acentuada da temperatura não pode ser levada á conta de um efeito terapeutico, mas toxico.

Os protocolos seguintes correspondem aos coelhos cujas curvas termicas foram reproduzidas nos graficos.

Coelho 65.

10h.10′	38°,9	Punção termica.
10h.40′	39°,2	
11h.15′	39°,6	
11h.45′	39°,9	
13h.50′	40°,5	
15h.10′	40°,4	
16h.10′	40°,7	
19h.15′	40°,4	
19h.30′		Injeção sub-cutanea de 2cc de solução de *Pereirina* a 1 %.
20h.00′	40°,0	
20h,45′	40°,0	
21h.30′	39°,5	
22h.00′	39°,8	
8h.30′	40°,5	
9h.30′	40°,2	
10h.30′	40°,6	
13h.00′	40°,9	
14h.15′	40°,4	

Coelho 66.

10h.00′	38°,5	Punção termica.
10h.30′	38°,4	
11h.15′	38°,7	
11h.45′	38°,6	
14h.00′	39°,5	
15h.00′	40°,0	
16h.15′	40°,0	
19h.15′	40°,0	
19h.30′		Injeção sub-cutanea de 2cc de solução de *Pereirina* (1%).
20h.00′	39°,1	
20h.45′	39°,0	
21h.30′	39°,1	
22h.00′	39°,1	
8h.30′	39°,3	
9h.30′	39°,2	
10h.40′	39°,3	
13h.00′	40°,0	
14h.15′	39°,5	

Coelho 68.

9h.00′	38°,5	Punção termica.
9h.45′	39°,0	
10h.15′	39°,2	
10h.45′	39°,4	
11h.15′	40°,00	
12h.45′	39°,5	
16h.30′	40°,00	
8h.30′	39°,00	

Coelho 70.

8h.30′	39°,00	Punção termica.
9h.30′	40°,9	
10h.30′	40°,6	
11h.30′	40°,3	
13h.15′	40°,9	
13h.30′		Injeção sub-cutanea de 1cc de *Pereirina* a 1 %.
14h.30′	39°,8	
15h.00′	40°,0	
15h.30′		Injeção sub-cutanea de 1cc de *Pereirina* a 1 %.
16h.25′		Paralisia do treno posterior.

16h.35′		Paralisia total. Dispnéa.
16h.45′	38°,7	Começo de restabelecimento.
18h.00′	38°,7	Restabelecido.
8h.00′	39°,7	
8h.30′	40°,1	
9h.30′	39°,1	

Coelho 71.

8h.30′	38°,6	Punção termica.
9h.30′	40°,1	
10h.30′	40°,1	
11h.30′	39°,8	
13h.15′	40°,3	
13h.30′		Injeção sub-cutanea de 2cc de *Pereirina* a 1 %.
14h.30′	39°,8	
15h.00′	39°,9	
15h.30′	39°,8	
16h.15′	40°,2	
18h.00′	40°,3	
8h.00′	40°,1	
8h.30′	40°,3	
9h.30′	40°,7	

B) Hipertermia por vacina microbiana

Outro processo usado para elevar a temperatura foi a vacina microbiana. Para isto usamos uma suspensão de germens mortos pelo calor do grupo das salmonelas (salmonela enteritides), administrada por meio de injeção intra-muscular. Esta suspensão correspondia, mais ou menos, a 5 bilhões de germens por centimetro cubico. Na figura 34 projetamos duas curvas termicas correspondentes aos coelhos 79 e 80 ambos injetados com 1cc da vacina. O coelho 79 foi injetado algum tempo depois com duas doses de *Pereirina* intervaladas de cerca de 2 horas. Emquanto que a primeira dose de 1.5cc da solução de *Pereirina* mostrou-se insuficiente para baixar a temperatura, a segunda dose de 1cc foi eficiente, provocando uma descida de 1°,2, sem nenhum fenomeno aparente de intoxicação.

No mesmo grafico reproduzimos a curva do coelho 80 injetado com egual dose de vacina e no mesmo dia do coelho 79. A' parte pequenas flutuações sem maios sinificação, a temperatura deste coelho manteve-se elevada, podendo servir de contróle para a do coelho injetado com *Pereirina*.

Um outro coelho, numero 87, injetado tambem com duas doses de *Pereirina*, algum tempo após a segunda injeção manifestou si-

nais de intoxicação com paralisia do treno posterior e depois total. Momentos antes da morte, quando ainda se percebiam os batimentos cardiacos, mas já apneico, a temperatura baixou de 41° a 39°,3. Neste caso atingimos evidentemente a dose toxica á qual atribuimos a quéda brusca da temperatura conforme se verifica na curva correspondente da figura 34.

São os seguintes os protocolos referentes aos coelhos 79, 80 e 87 cujas curvas termicas são reproduzidas na figura.

Coelho 80.

9h.15′	38°,9	Injeção intra-muscular de 1ccde vacina.
10h.15′	40°,3	
11h.15′	40°,0	
12h.45′	40°,3	
14h.00′	40°,6	
15h.00′	40°,7	
15h.45′	40°,1	
16h.30′	40°,2	
17h.15′	40°,6	

Coelho 79.

9h.00′	39°,3	Injeção intra-muscular de 1cc de vacina.
10h.00′	40°,9	
11h.00′	40°,2	
12h.00′	41°,1	
13h.00′		Injeção sub-cutanea de 1.5cc de *Pereirina* a 1 %.
13h.30′	41°,1	
14h.00′	41°,1	
14h.30′	40°,9	
14h.45′		Injeção sub-cutanea de 1cc de *Pereirina* a 1 %.
15h.30′	39°,9	
16h.30′	39°,9	
17h.00′	39°,6	

Coelho 87.

9h.45′	39°,0	Injeção intra-muscular de 1cc de vacina.
11h.00′	40°,6	
11h.45′	40°,2	

12h.45′	40°,6	
13h.00′		Injeção cub-cutanea de 1,5cc de *Pereirina* a 1 %.
13h.30′	40°,9	
14h.00′	40°,8	
14h.30′	41°,0	
14h.45′		Injeção sub-cutanea de 1cc de *Pereirina* a 1 %.
15h.30′	39°,3	Paralisia e morte.

CONCLUSÕES

Pelas observações relatadas no presente capitulo pode-se deduzir que a *Pereirina* em doses proximas á D. M. M., ou pelo menos á dose toxica, capaz de promover perturbações da motricidade, pode baixar a temperatura retal de coelhos tornados hipertermicos pela punção do corpo estriado e pela injeção intra-muscular de uma vacina microbiana.

Os resultados observados, entretanto, não nos autorisam a considerar a *Pereirina* como um febrifugo de valor semelhante ao das substancias dos grupos da quinina, da antipirina e do acido salicilico.

CAPITULO VIII

Ação geral e toxicidade da Pereirina

Pelo que foi exposto nos capitulos anteriores, vimos a influencia que a *Pereirina* exerce sobre varios orgãos e funções da economia observados mais ou menos separadamente. Completando os dados necessarios para uma visão de conjunto sobre a farmacodinamica desta substancia, trataremos neste capitulo da ação geral observada sobre as 4 seguintes especies animais: camondongo branco, cobaia, rã e coelho, esta ultima especialmente adequada ás verificações da termogenese.

As observações colhidas nas experiencias realizadas com estes animais dão bem uma idéa da atividade que a *Pereirina* exerce sobre o sistema nervoso central com repercussão notavel para o lado das funções especializadas que, como se sabe, estão sob a ação coordenadora desse sistema.

Vejamos desde logo os resultados obtidos para tecermos depois a seu respeito as considerações que os mesmos comportam.

I — Camondongo branco

ANIMAL	DOSE (Sol. 0,5 %)	HORA	SOBREVIDA
A	0,25 cc.	15,00	Morte — 15,05
B	0,50 cc.	15,01	Morte — 15,05
C	1,00 cc.	15,02	Morte — 15,06

A *Pereirina* foi nestes casos injetada no peritoneo. Pouco tempo após a injeção, os animaes demonstraram aceleração dos movimentos respiratorios aos quais sucederam movimentos convulsivos sob a forma de saltos, sobrevindo posteriormente paralisia das patas posteriores e finalmente a morte.

ANIMAL	DOSE (Sol. 0,5 %)	HORA	SOBREVIDA
D	0,40 cc.	15,09	—
E	0,50 cc.	15,10	Morte — 16,27
F	1,00 cc.	15,11	Morte — 15,55

Nesta serie a *Pereirina* foi injetada sub-cutaneamente. O camondongo F que recebeu a maior dose demonstrou ás 15,45 os primeiros sinais de paresia que se traduziam por dificuldade na marcha e em retomar a posição normal quando deitado sobre o dorso. A's 15,49 apareceram os sintomas convulsivos egualmente sob a forma de pequenos saltos, observando-se depois a paralisia das patas posteriores. A's 15,52 estabeleceu-se a paralisia total, inclusive a da respiração, continuando todavia perceptiveis os batimentos cardiacos. Bradicardia acentuada e finalmente morte ás 15,55. A' abertura do torax notou-se dissociação auriculo-ventricular, sem ritmo certo. O camondongo E, injetado com a metade da dose do anterior, somente ás 16,03 apresentou os primeiros sinais de dificuldade na locomoção ; pronunciada paresia ás 16,07 e paralisia total ás 16,20 ; bradipnéa e taquicardia ás 16,26 ; aritmia, bradicardia e finalmente morte ás 16,27. A' exposição do coração, observou-se egualmente dissociação auriculo-ventricular. O camondongo D observado até as 17 horas não apresentou nenhum sinal de intoxicação, sendo então despresado.

II — Cobaia

ANIMAL	DOSE (Sol. 0,5 %)	HORA	SOBREVIDA
A	0,50 cc.	14,40	—
B	1,00 cc.	14,41	Morte — 15,15

O animal B, injetado sub-cutaneamente, apresentou-se paretico ás 15,10 demonstrando logo depois sinais convulsivos ainda aqui sob a forma de saltos ; batimentos cardiacos normais ; ás 15,11 bradipnéa e bradicardia ; movimentos reflexos presentes provocados por pinçamento das patas ; ás 15,14 desaparecimento dos reflexos e morte ás 15,15. A faradização do nervo ciatico provocou contração dos musculos da pata por êle inervados. Batimentos das auriculas e

do ventriculo esquerdo presentes. A faradização da base dos ventriculos provocou fibrilação ventricular. O animal A observado até as 16,40 mostrou-se inteiramente normal, assim continuando até o dia seguinte quando foi despresado.

III — Rã

Nesta serie de experiencias usamos a *leptodactylus ocellatus*. Os fenomenos observados com os animaes antes descritos foram aproximadamente os mesmos que verificamos com a rã. Damos a seguir a marcha dos sintomas que se apresentaram em uma das experiencias desta serie.

14 horas — 1cc de solução de *Pereirina* a 1 % em Ringer injetado no saco linfatico abdominal.

14h.13′ — Primeiros sinais de depressão: o animal apresenta-se caído sobre o ventre.

14h.17′ — Incoordenação dos movimentos. Impossibilidade de voltar-se quando colocado sobre o dorso. Parada dos movimentos respiratorios. Movimentos convulsivos de abdução.

14h.22′ — Movimentos convulsivos de extensão das patas ao longo do eixo longitudinal do corpo. Movimentos reflexos presentes por pinçamento das patas.

14h.26′ — Movimentos reflexos ausentes. Ainda alguns movimentos voluntarios.

14h.30′ — Paralisia total. A abertura do saco linfatico abdominal revelou completa absorção da solução de *Pereirina* injetada. Aberto o torax, notou-se o coração pulsando forte e ritmadamente, sem dissociação auriculo-ventricular. A excitação do nervo ciatico provocou contração dos musculos por êle inervados.

Por estes dados verifica-se que a *Pereirina* exerce uma ação notavel sobre o S. N. C. da rã, tal qual havia sido observado nos camondongos e cobaias.

A ação parece ser de natureza descendente, afetando primeiramente os centros superiores cerebraes, donde a incoordenação dos movimentos, depois os centros bulbares, donde as convulsões do tipo bulbar (abdução dos membros posteriores) e convulsões, depois, do tipo medular (extensão dos membros ao longo do corpo). A este estado de super-excitação que se processa ao mesmo tempo que a incoordenação dos movimentos voluntarios, segue-se um es-

tado de depressão que se acentua cada vez mais, até o estabelecimento de uma paralisia total e finalmente morte do animal.

As perturbações verificadas nas 3 especies animais estudadas, para os lados dos aparelhos respiratorio, circulatorio e da locomoção, sob a influencia da *Pereirina*, bem revelam a atividade desta substancia em relação ao sistema nervoso central. Destruida a função coordenadora deste sistema, libertas assim do controle nervoso, a respiração, a circulação e a locomoção, mau grado a integridade anatomica e funcional das suas estruturas, passam elas a demonstrar uma incoerencia notavel nas suas funções, conforme verificamos nos protocolos antes citados. As modificações dos ritmos circulatorio e respiratorio, com retardos e acelerações dos movimentos cardiacos e da respiração ; os fenomenos concomitantes de paresia e de convulsão ; a ausencia de movimentos reflexos com a presença de movimentos voluntarios, tudo está a indicar que o S. N. C. é profundamente perturbado pela *Pereirina* que excita e que deprime, ao mesmo tempo, varios dos centros nervosos aos quais está afeta a *integrative action* de Sherrington.

Já expusemos a nossa opinião sobre a origem central da paralisia quando tratamos da ação da *Pereirina* sobre os tecidos muscular e nervoso.

Duas observações colhidas nesta serie de experiencias merecem particular consideração : a presença da dissociação auriculo-ventricular e a fibrilação ventricular provocada pela faradização do coração.

A dissociação auriculo-ventricular verificada nos camondongos é uma confirmação do que observamos com o coração isolado da rã. Ela demonstra uma perturbação da condutividade.

Quanto á importancia que para nós representa a fibrilação, decorre do fato de que sendo a *Pereirina* dotada de virtudes terapeuticas identicas ás da quinina, seria de supor que, como esta, agisse ela sobre o periodo refratario da fibra muscular cardiaca. Tal não acontece porém. Emquanto que a quinina aumentando este periodo torna impossivel a fibrilação pela faradização cardiaca, a *Pereirina* deprimindo e parando o coração não o impede de fibrilar sob a ação de uma corrente faradica.

IV — Coelho

As experiencias realizadas com coelhos destinaram-se principalmente á observação da provavel ação da *Pereirina* sobre a temperatura, para o que praticamos duas series de experiencias, uma com doses massiças e outra com doses fracionadas da solução de *Pereirina* a 1 % injetada sub-cutaneamente. Vejamos os resultados obtidos pelos protocolos seguintes.

Coelho 18 — 1400 grs.

15h.19′ — Temperatura retal : 38°,5. Injeção sub-cutanea de 3cc de *Pereirina* a 1 %.
15h.29′ — Começo de paresia nos membros posteriores.
15h.30′ — Movimentos convulsivos ; dispnéa ; bradicardia intensa.
15h.31′ — Temperatura retal : 38°,1. Midriase. Paralisia respiratoria.
15h.34′ — Morte. Temperatura retal : 38°,2.

Coelho 19 — 1745 grs.

15h.10′ — Temperatura retal : 39°,5. Injeção sub-cutanea de 3cc de *Pereirina* a 1 %.
15h.20′ — Temperatura retal : 39°. Paresia dos membros posteriores ; movimentos convulsivos ; bradicardia ; dispnéa.
15h.23′ — Bradicardia intensa e midriase.
15h.25′ — Temperatura retal : 39°.
15h.26′ — Morte.

Coelho 20 — 1550 grs.

15h.14′ — Temperatura retal : 39°,5. Injeção sub-cutanea de 3cc de *Pereirina* a 1 %.
15h.22′ — Paresia dos membros posteriores.
15h.24′ — Temperatura retal : 39°,1. Dispnéa.
15h.25′ — Convulsões e depois paralisia motora e respiratoria.
15h.27′ — Morte. Temperatura retal : 39°,1.

Coelho 21 — 1450 grs.

15h.16′ — Temperatura retal : 39°,2. Injeção sub-cutanea de 3cc de *Pereirina* a 1 %.
15h.29′ — Começo de paresia dos membros posteriores.
15h.30′ — Temperatura retal : 39°,2. Paralisia dos membros posteriores. Movimentos convulsivos.
15h.34′ — Paralisia respiratoria. Morte. Temperatura retal : 38°,9.

Bastante diverso foi o resultado observado com o fracionamento da dose, conforme se poderá deduzir dos seguintes protocolos.

Coelho 22 — 1450 grs.

14h.50′ — Temperatura retal : 39°,1. *Pereirina* (1 %) : 1/2cc.
15h.30′ — Temperatura retal : 39°,1. *Pereirina* : 1/2cc.

15h.48′ — Temperatura retal : 39°,1. *Pereirina* : 1/2cc.
16h.30′ — Temperatura retal : 39°,1. *Pereirina* : 1/2cc.
16h.43′ — Paresia dos membros posteriores.
17h.15′ — Temperatura retal : 38°,7.
17h.47′ — Temperatura retal : 38°,6.
17h.51′ — Começo de restabelecimento.
18h.22′ — Restabelecimento completo.
19h. — Temperatura retal : 39°.

Coelho 23 — 1015 grs.

14h.51′ — Temperatura retal : 39°,1. *Pereirina* 1/2 cc.
15h.30′ — Temperatura retal : 38°,6. *Pereirina* 1/2 cc.
15h.40′ — Inicio paresia membros posteriores.
15h.44′ — Temperatura retal : 38°,1.
15h.50′ — Paralisia completa. Continua a respiração.
16h.14′ — Temperatura retal : 37°,5.
16h.37′ — Temperatura retal : 37°,2.
17h.07′ — Temperatura retal : 37°,7.
17h.10′ — Melhoras acentuadas.
17h.23′ — Restabelecido.
17h.46′ — Temperatura retal : 37°,1.
19h. — Temperatura retal : 39°,

Coelho 24 — 1220 grs.

14h.54′ — Temperatura retal : 39°. *Pereirina* 1/2 cc.
15h.23′ — Temperatura retal : 39°. *Pereirina* 1/2 cc.
16h.00′ — Temperatura retal : 38°,8. *Pereirina* 1/2 cc.
16h.12′ — Paresia dos membros posteriores.
16h.15′ — Paralisia motora. Respiração presente.
16h.28′ — Temperatura retal : 38°,2.
16h.52′ — Temperatura retal : 37°,6.
17h.45′ — Temperatura retal : 36°,7.
17h.52′ — Começo de restabelecimento.
18h.15′ — Restabelecimento completo.
19h. — Temperatura retal : 38°.

Das duas sortes de experiencias realizadas sobre a termogenese chegamos á conclusão de que a *Pereirina* não exerce nenhuma ação especifica sobre o centro termo-regulador. Administrada em doses fracionadas, permitindo assim o estabelecimento de uma paralisia progressivamente crescente, com o restabelecimento posterior do animal, a *Pereirina*, pela supressão do trabalho muscular, fonte principal do calor animal, promove o abaixamento da temperatura. Que a hipotermia observada é inteiramente devida á paralisia e não á

uma ação especifica sobre o centro termico, prova-nos o fato de que a dose massiça de *Pereirina*, levando o animal rapidamente á morte com uma breve passagem pela fase de paralisia, é incapaz de produzir baixa apreciavel da temperatura. Por outro lado, o desaparecimento da paralisia acompanhando-se de elevação termica, reforça o nosso modo de ver quando atribuimos á falta do trabalho muscular a baixa termica obtida com a *Pereirina*.

Richet já havia observado que a contensão do coelho era por si só capaz de provocar imediata quéda da temperatura, afirmando Gley que a temperatura nestas condições pode baixar de 1° em dez minutos.

Uma palavra finalmente sobre a toxicidade da *Pereirina*. Como vimos, a dose e a via de administração têm indiscutivel valor na intoxicação aguda por este alcaloide. Emquanto que 0,25 cc. de uma solução a 0,5 %, correspondentes portanto a 1 1/4 miligrs.do sal constituem uma dose suficiente para matar um camondongo em 5 minutos, quando injetados na cavidade peritoneal, 0,40 cc da mesma solução, ou sejam 2 miligrs., são insuficientes si administrados sub-cutaneamente e 5 miligrs. só matam o camondongo ao cabo de uma hora e 16 minutos.

De um modo geral, entretanto, podemos afirmar que a *Pereirina* é bastante toxica. Comparando-se a sua toxicidade com a da estriquinina, verifica-se que a D. M. M. destas duas substancias é praticamente a mesma em relação á cobaia (injeção sub-cutanea), ao passo que comparada com a da quinina, a toxicidade da *Pereirina* é mais elevada. Assim é que a dose minima mortal da quinina para o camondongo é de 0,0175 grs. (injeção sub-cutanea) mais ou menos, enquanto que, como vimos, 0,0025 grs. de *Pereirina* são já suficientes para matar este mesmo animal, em injeção tambem sub-cutanea.

CONCLUSÕES

A ação geral da *Pereirina* observada com camondongos brancos, cobaias, rãs, e coelhos caraterisa-se por uma paralisia de natureza central, precedida de fenomenos de paresia e convulsões. A paralisia, nos mamiferos, atinge primeiramente o treno posterior, invadindo depois o resto do corpo.

Não ha curarização. Durante a intoxicação ha perturbações dos ritmos circulatorio e respiratorio, parando o coração em diastole precedida de dissociação auriculo-ventricular (camondongo). A faradização do coração provoca a fibrilação ventricular (cobaia).

A temperatura nos casos de intoxicação grave com morte rapida não apresenta modificações dignas de nota. Nos casos, porém, em que a intoxicação é lenta e progressivamente crescente, com paralisia demorada, observa-se baixa termica por vezes acentuada, consequente á falta do trabalho muscular.

CAPITULO IX

Considerações finais

Expostos os fatos observados no trabalho experimental que vimos de relatar e as conclusões a que fomos levados á vista dos resultados obtidos, é o momento agora de referir o que encontramos na literatura sobre a farmacodinamica da *Pereirina*. As publicações por nós encontradas e compulsadas foram as seguintes :

1877 — Bochefontaine et C. de Freitas — *Note sur l'action physiologique du Pao-Pereira* – "Journ. de Thérapeutique" – Tome IV, pag. 825.

1844 — Dr. Guimarães — *Da ação fisiologica da Pereirina e do seu mecanismo* – "União Medica" – Rio de Janeiro – Ano IV, Pgs. 269 e 323.

1884 — Dr. Alfredo Backer — *Do emprego do clorhidrato de Pereirina no tratamento das febres palustres* – "União Medica" – Rio de Janeiro · Ano IV, Pgs. 332.

1884 — Domingos Freire — *Pesquisa da Pereirina na urina* » "União Medica" – Rio de Janeiro – Ano IV, Pgs. 391.

1884 — Almir Nina — *Do Pao Pereira, da Pereirina e seus saes, suas indicações e contra-indicações nas manifestações agudas da malaria* – (Analise deste trabalho por V. M., na "União Medica" – Ano IV.).

1885 — *Analise dos trabalhos anteriores* — "Bull. de Thérapeutique" – Tome II, pg. 238.

1886 — Dr. Clemente Ferreira — *A propos de l'emploi du chlorhydrate de péreirine dans les fièvres malariques* – "Bull. Gén de Thérapeutique" – Tome I, pg. 319.

1918 — Aristides Guimarães e Mendonça Cortez – *Pereirina e Plasmodios* – "Revista de Medicina" – S. Paulo – Vol. I, pg. 36.

Pelo que podemos deduzir desses trabalhos, parece que êles constituem quasi que a totalidade da bibliografia sobre o *Pau Pereira*, a *Pereirina* e seus sais, faltando apenas um trabalho do Dr.

Lacerda ao qual faz alusão o Dr. Guimarães e que parece conter numerosas observações experimentais. Pela critica feita por este ultimo autor sobre esse trabalho facil foi, no entanto, certificarmo-nos das principais idéas emitidas pelo Dr. Lacerda e ás quais faremos alusão oportunamente.

Dos trabalhos compulsados merecem consideração os de Bochefontaine e Cypriano de Freitas, o do Dr. Guimarães e o do Dr. Lacerda, este ultimo conhecido apenas em parte atravez da critica sobre o mesmo feita pelo penultimo destes autores. Quanto aos artigos dos Drs. Alfredo Backer, Clemente Ferreira e Guimarães e Cortez, dizem êles respeito apenas ao emprego terapeutico da *Pereirina* no tratamento do impaludismo, não apresentando por isso maior interesse para nós. Os de Domingos Freire e Almir Lima tambem pouco interesse despertam, o primeiro por se restringir á pesquisa quimica do alcaloide na urina de doentes submetidos ao tratamento pela *Pereirina* e o segundo porque na parte referente á farmacodinamica desta substancia limita-se a citar as experiencias realizadas por Bochefontaine, Freitas e Lacerda.

Comentarios — O trabalho de Bochefontaine e Freitas é o resumo de sua comunicação feita á Academia de Ciencias de Paris, na sessão de 13 de Agosto de 1877. Pelo exposto nesta pequena nota, parece que esses pesquisadores se utilisaram nas suas experiencias do principio ativo das cascas do *Pau Pereira*, para o qual propuzeram êles a denominação de "geissospermina", em lugar da de *Pereirina* lembrada pelo seu descobridor. No trabalho de Domingos Freire acima citado diz este autor que aquêles pesquisadores só poderam dispôr do extrato das cascas do *Pau Pereira*, donde a nossa duvida sobre o material realmente usado. Comtudo as observações colhidas por Bochefontaine e Freitas são de valor, aproximando-se e muito do que foi por nós verificado. São suas as seguintes conclusões :

1.ª — Nenhuma ação local irritante, o que seria precioso para o emprego pelo metodo hipodermico ;

2.ª — Dois miligramas introduzidos sob a pele, matam uma rã ; meio miligrama mata uma cobaia com o pêso de 668 grs. ; 14 centigramas paralisam um cão de pequeno porte ;

3.ª — A "geissospermina" determina o retardo do coração e da respiração ;

4.ª — Abole os movimentos voluntarios e não os movimentos reflexos, parecendo agir pelo cerebro ;

5.ª — A abolição dos movimentos reflexos vem em seguida.

Como vemos, as conclusões acima são praticamente identicas ás que tiramos nas partes referentes aos assuntos tratados por esses investigadores. Salientemos todavia as suas observações sobre o

comportamento do S. N. C. e do coração que os nossos dados confirmam plenamente. Quanto ao retardo da respiração, parece-nos que o pensamento de Bochefontaine e Freitas seria no sentido de emprestar ao principio ativo do *Pau Pereira* uma ação especifica sobre essa função, ao contrario do que pretendemos estabelecer nas nossas considerações, isto é, que as modificações respiratorias obedecem não a uma ação direta da *Pereirina* sobre o centro respiratorio, mas a uma insuficiencia circulatoria bulbar pela excessiva baixa da pressão sanguinea.

Pelos trabalhos do Dr. Guimarães verifica-se que os estudos relativos á farmacodinamica da *Pereirina* tiveram inicio em 1877 com as investigações dos autores Bochefontaine e Freitas. Contra as ultimas conclusões tiradas por estes investigadores e relativas á ação da *Pereirina* sobre o S. N. C. insurge-se o Dr. Guimarães, achando que a paralisia dos musculos esqueleticos provocada por esse alcaloide é de natureza periferica semelhante a uma curarisação e não de origem central. Passa então o Dr. Guimarães a criticar as conclusões do Dr. Lacerda que diz serem as seguintes :

1.ª — O clorhidrato de *Pereirina*, em doses toxicas, paralisa os centros vaso-motores bulbo-espinhais, assim como os filetes cardiacos do nervo vago.

2.ª — Ele não tem ação anti-termica, antes pelo contrario, faz aumentar, muitas vezes, de alguns decimos de gráo a temperatura central.

3.ª — Ele não parece influir sobre as secreções nem modificar diretamente as propriedades do tecido muscular e a excitabilidade dos nervos motores.

4.ª — Ele exerce sobre o coração uma ação antagonista da digitalina.

Além dessas, diz o Dr. Guimarães, ter o trabalho do Dr. Lacerda mais as seguintes conclusões sobre a causa da morte dos animais envenenados experimentalmente pela *Pereirina :*

1.ª — A morte dos animais intoxicados pelo clorhidrato de *Pereirina* é o resultado do abaixamento brusco ou lento da tensão arterial, que acarreta uma asfixia rapida ou demorada dos seus tecidos.

2.ª — O mecanismo desta asfixia difere muito do que produz o curare : no animal curarizado o ar deixa de penetrar nas vesiculas pulmonares, no animal pereirinizado é o sangue que deixa de ir aí reformar sua provisão de oxigenio.

3.ª — A respiração artificial não impede a morte do animal envenenado pelo clorhidrato de *Pereirina* como impede a do animal curarizado, mas parece retardal-a.

Contra todas ou quasi todas essas conclusões se insurge o Dr. Guimarães atribuindo o engano do Dr. Lacerda a observações incompletas e erroneas. Para aquêle autor a *Pereirina* administrada em doses adequadas pode provocar o aparecimento de varios fenomenos que êle agrupa em três fases distintas. A primeira, "uma fase inicial de excitação, muito rapidamente substituida pela segunda" quando a quantidade absorvida de *Pereirina* é demasiada, mas que pode durar mesmo 3 a 4 horas com a administração de doses pequenas e repetidas. Confessa entretanto esse autor que "os fenomenos principaes da primeira fase da ação fisiologica da *Pereirina* não são aparentes". Poude êle entretanto, por meio de "analise comparativa entre o estado normal da enervação periferica e aquêle em que a coloca a absorção de pequenas doses de *Pereirina*", observar a excitação dos nervos intercostais a que êle atribue naturalmente a aceleração dos movimentos respiratorios, o abaixamento da pressão sanguinea e das temperaturas central e periferica, bem como o retardo dos batimentos cardiacos por hiperexcitabilidade dos nervos vagos.

A segunda fase por êle denominada "intermediaria ou de paralisia funcional", é caraterisada pela paralisia dos nervos recurrentes, vagos, intercostais e vaso-motores originados do grande simpatico e mais dos nervos motores dos musculos esqueleticos. Por esses motivos estariam explicadas a afonia por êle observada, a diminuição do ritmo respiratorio, a quéda da pressão sanguinea (paralisia dos nervos vaso-motores) e a paralisia dos musculos voluntarios e reflexos (curarização).

Explica o Dr. Guimarães que a denominação de "paralisia funcional" por êle proposta para a supressão desses fenomenos se justifica pela permanencia das funções nervosas quando excitadas por meio de correntes eletricas. E' assim que o aparecimento desses sinais de paralisia não impede que a faradização dos nervos vagos, intercostais e motores para os musculos esqueleticos demonstre até maior excitabilidade por parte desses nervos, que respondem a estimulos eletricos de menor intensidade do que normalmente.

A esta fase de paralisia funcional sucede uma outra que o autor denomina de "paralisia experimental completa" em que a excitação faradica de alguns dos nervos acima citados não mais é seguida da contração dos musculos por êles enervados. Fazem exceção entretanto os nervos vasculares e motores da vida de relação, como o ciatico, que continuam excitaveis até o momento da morte do animal.

Para explicar esta diversidade de ação curarizante presente em relação aos musculos cardiaco, intercostais e da fonação e ausente no que concerne aos vasos sanguineos e musculos esqueleticos, desenvolveu o autor uma serie enorme de argumentos de ordem teorico-pratica, concluindo por admitir a existencia de musculos de função vegetativa, intermediaria e esqueleticos, assim como três classes de

substancias curarizantes de ação eletiva sobre essas três especies de musculos. A *Pereirina* teria então uma ação curarisante intermediaria porque agiria sobre os musculos cardiaco, intercostais e da fonação que histologicamente são estriados, mas cujo funcionamento é normalmente independente da vontade, ao contrario do que sucede com os demais musculos estriados, os esqueleticos.

Um outro ponto extensivamente abordado pelo Dr. Guimarãesé é o que se refere á ação da *Pereirina* sobre a termogenese. Pelas conclusões do Dr. Lacerda, este alcaloide seria destituido de ação antitermica, em contradição com a propriedade febriguga reconhecida pelos clinicos.

Tratando desta questão, o Dr. Guimarães mostra ainda aqui que os efeitos por êle observados neste particular se apresentam diversos, conforme se trata de uma ou outra das três fases em que enquadrou a sintomatologia da intoxicação pela *Pereirina*. Diz que a primeira fase constitue justamente a fase terapeutica só observavel experimentalmente com a administração repetida de pequenas doses do alcaloide. Afirma ainda que durante a primeira fase, por êle chamada de excitação, as temperaturas central e periferica baixam, por vezes consideravelmente, precisando comtudo para a observação deste efeito que se evite o estabelecimento da segunda fase, durante a qual a "temperatura organica aumenta de 3.° a 4.°, tanto no centro como na periferia". Isto seria para o autor uma consequencia da paralisia funcional do pneumogastrico e dos nervos vaso-constritores, da aceleração do coração e da dilatação vascular que aquela paralisia produz. A hipertermia anterior teria como causa os fenomenos de hiperexcitabilidade para o lado das inervações pneumogastrica e vaso-motora, provocando diminuição da frequencia do pulso e aumento da tensão arterial respetivamente. Durante a terceira fase ocorreria novamente uma baixa termica que se estabeleceria rapida e progressivamente, podendo cair até 6.° e 8.°, tanto no centro como na periferia.

Abordando o mecanismo da morte, tece o Dr. Guimarães outra serie de considerações, chegando ainda a conclusões diversas das emitidas pelo Dr. Lacerda. Para aquêle autor a morte sobrevindo á administração de doses medias teria como causa a parada dos movimentos respiratorios por paralisia dos nervos intercostais. A asfixia seria então a causa primordial nestes casos. Como provas desta sua asserção, invoca a persistencia dos batimentos cardiacos e a elevada tensão arterial após a completa parada dos movimentos respiratorios e o restabelecimento do animal, si no momento da parada dos movimentos toraxicos pratica-se a respiração artificial.

Com doses elevadas (5 a 10 centigrs.) injetadas diretamente na circulação, a morte se daria por sincope cardiaca consecutiva ao abaixamento brusco e consideravel da tensão arterial.

Cita emfim um terceiro mecanismo só evidenciavel com a respiração artificial e coma dministração endovenosa de doses medias

repetidas de *Pereirina*. A morte seria então nesses casos devida a um "retardamento progressivo da circulação' pela paralisia funcional do sistema simpatico vaso-motor.

São estes, em resumo, os principais fatos trazidos á luz pelos trabalhos dos Drs. Lacerda e Guimarães e que vamos discutir comparando-os com os que foram por nós relatados no presente trabalho.

A ausencia de dados precisos sobre as tecnicas adotadas por esses investigadores nas suas experiencias torna um tanto dificil qualquer analise dos seus trabalhos. Pelo que podemos depreender, entretanto, chegamos ás seguintes conclusões : as observações principais do Dr. Lacerda são de um modo geral acertadas, já no que se refere á paralisia das terminações cardiacas dos nervos pneumogastricos, a ausencia de ação anti-termica, a depressão da tonicidade do musculo cardiaco e a insuficiencia circulatoria, já no que diz respeito á morte por asfixia. Quanto á paralisia dos centros vasomotores não acreditamos tenha sido posta em evidencia por esse autor. Vimos pelas nossas experiencias que a exclusão do centro vaso-motor afora pequena demora no processar-se a quéda da pressão sanguinea, nenhuma outra influencia exerce sobre a ação hipopietica da *Pereirina*, consequente, como demonstramos, a um enfraquecimento cardiaco. A elevação de alguns decimos de gráo da temperatura traduz naturalmente flutuações termicas sem maior significação. Relativamente á ação antagonica entre a *Pereirina* e a digitalina, quer-nos parecer que se relacione com as paradas em diastole e em sistole que ocorrem, respetivamente, com a primeira e a segunda dessas substancias, no que estamos de acordo.

As conclusões do Dr. Guimarães são menos precisas, rodeadas como foram de considerações teoricas mais avançadas do que lhe permitiam as suas observações. A sua divisão em três grupos das diversas musculaturas do organismo e das substancias curarizantes não encontra justificativa de ordem cientifica á luz dos conhecimentos modernos de fisiologia e de farmacodinamica. A mesma cousa podemos dizer sobre a divisão em três fases da intoxicação pela *Pereirina* quando se refere em "paralisias funcionaes" e "paralisias experimentaes". Vimos pelas nossas experiencias que não ha absolutamente, sob a ação da *Pereirina*, nenhuma paralisia de natureza periferica (curarização), nem paralisia dos nervos vaso-motores simpaticos. A paralisia é sempre de origem central, quer empreguemos doses massiças, quer doses fracionadas e a injeção de adrenalina provocou sempre o seu efeito carateristico vaso-constritor.

No que concerne á termogenese, o unico fato interessante trazido á luz pelo Dr. Guimarães é o abaixamento termico só verificado quando se administram doses fracionadas da *Pereirina*. Não soube êle todavia explicar o verdadeiro mecanismo desta reação, imaginando tratar-se de um efeito relacionado com modificações circulatorias, quando na realidade não passa de uma falta de produção calorica pela paralisia muscular.

Nas nossas experiencias sobre a termogenese, tivemos um caso do maximo interesse a esse respeito. Trata-se de um coelho que se mostrou resistente á *Pereirina*, administrada na dose total de 3 centigrs., fracionadamente. Injetado seis vezes com meio centigrama desta substancia, não demonstrou nenhum efeito para o lado da locomoção, nem abaixamento algum da temperatura. Foi este caso a contraprova da nossa afirmação quando atribuimos á insuficiencia do trabalho muscular a quéda termica observada sob a ação da *Pereirina*.

Nunca observamos o aumento consideravel de 3 e 4 gráos da temperatura verificado por esse autor na fase de "paralisia funcional" e por êle tido como consequencia da paralisia funcional dos penumogastricos e dos nervos vaso-motores, em outras palavras, de um vaso-dilatação.

Vimos como a quéda da pressão sanguinea é devida a um enfraquecimento cardiaco e não a uma vaso-dilatação.

Quanto ao mecanismo da morte, nossas experiencias deixaram bem claro tratar-se de uma paralisia nervosa central e concomitante parada da circulação.

São essas, em resumo, a critica e as objeções que imaginamos comportam os trabalhos publicados sobre a farmacodinamica da *Pereirina*. Certas ou não, são elas a expressão do nosso modo de ver de acordo com os fatos observados no decurso das nossas experiencias sobre o assunto.

* * *

Pharmacodynamic action of *Pereirina*

The author investigated the pharmacodynamic action of *Pereirina*, the alkaloid obtained from the barks of *páo pereira* (geissospermum vellossii) the formula of which was determined by Domingos Freire as being $C_7H_{21}NO_{10}$. *Pereirina* hydrochloride was used in all experiments.

In concentrations from 1:100 up to 1:10.000 this salt showed marked inhibitory action on the expontaneous movements of infusoria, of the epithelial cels of the mouth and esophagus of frog and toad.

The excitability of the striated muscle fibre (sartorius and gastrocnemius muscles of frog and toad), as measured by the threshold value and the chronaxy, was greatly reduced, whereas that of the motor nerve was unchanged. The action of *pereirina* on the smooth muscle varied in accordance with its parasympathetic innervation. This was always depressed or entirely inhibited by *pereirina*. The sensitive nervous terminations of the frog's skin were not affected by this drug.

Marked depressing action on the heart was also observed, causing a fall of the general blood pressure. Cardiac vagus terminations were entirely paralyzed by *pereirina*, similarly to what occurs with atropine.

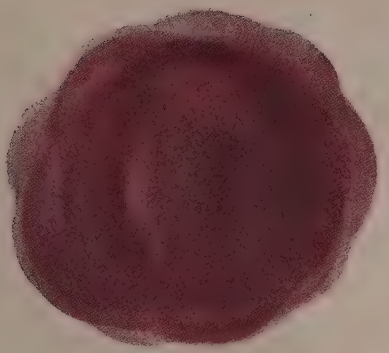
Hemolytic and anti-coagulant actions were also demonstrated by this drug.

Respiration was only affected when circulatory disturbances were induced.

Pereirina, even in 1:100 concentration, showed no action on the digestive power of pepsine when made to act on fibrin.

In toxic dosis, *pereirina* produced motor paralysis, so depressing the temperature of rabbits rendered hyperthermic by means of the thermo-puncture or a vaccine perpared with *salmonela enteritedes*, administered intra-muscullarly.

Paralysis, preceded by convulsions, was regularly observed with toxic dosis given to white mice, guinea-pigs, rabbits and frogs.



A

B

Fig. 1

A — Reação da PEREIRINA com acido azotico.
B — Reação da PEREIRINA com acido sulfurico em presença do per-oxido de manganez.

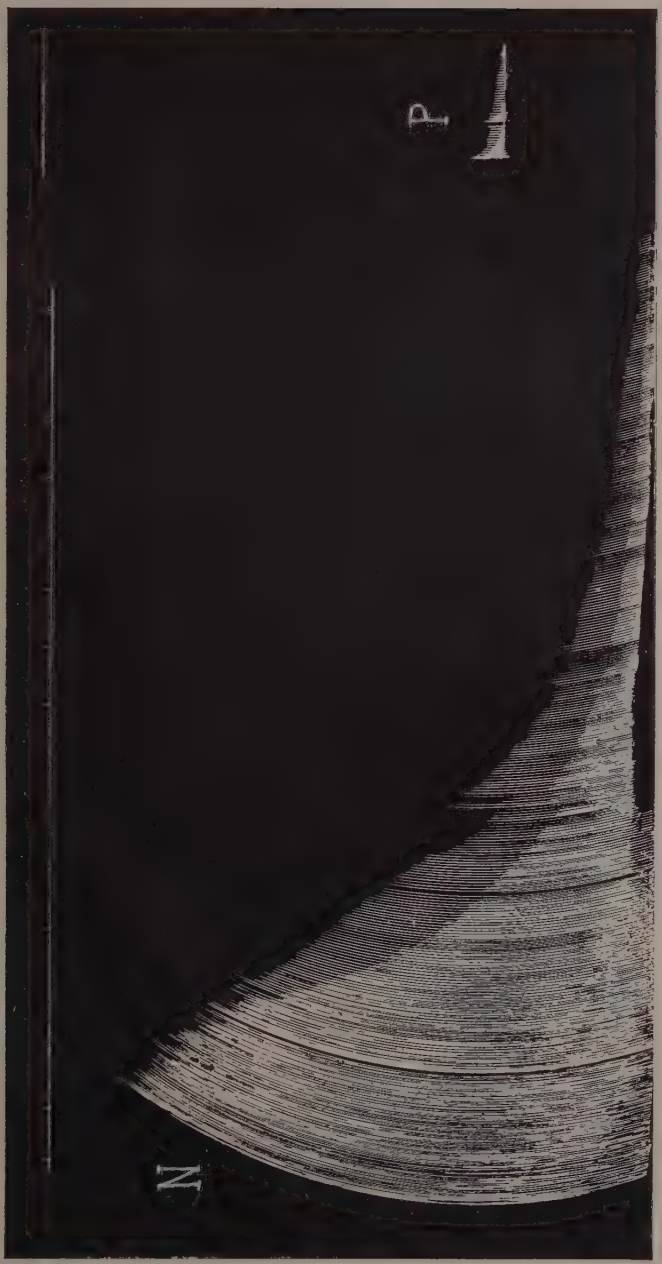


Fig. 2

Musculos sartorios isolados do sapo. (**Bufo marinus**). Curvas de fadiga. N — musculo normal após imersão em Ringer durante 15 minutos. Limiar de contração a 12 cms. Enrolamento secundario a 6 cms. para a curva de fadiga. P — musculo após imersão em Ringer mais PEREIRINA (1 %), durante 4 minutos. Limiar de contração a 5 cms. Curva de fadiga a 2 e depois a 1 cm. Corrente primaria, 4 volts; 42 choques por minuto. Musculos pesados com 30 gramas. Tempo 30".

Fig. 3

Musculos gastrocnemios isolados do sapo (**Bufo marinus**). Curvas de fadiga. N — musculo normal após imersão em solução de Ringer durante 15 minutos. Limiar de contração a 13 centimetros. P — musculo após imersão em solução de Ringer mais PEREIRINA (1 %) durante 30 minutos. Limiar de contração a 9 cms. As curvas de fadiga com enrolamento secundario a 6 cms. Corrente primaria, 4 volts; 42 excitações por minuto. Musculos pesados com 30 gramas. Tempo: 30".

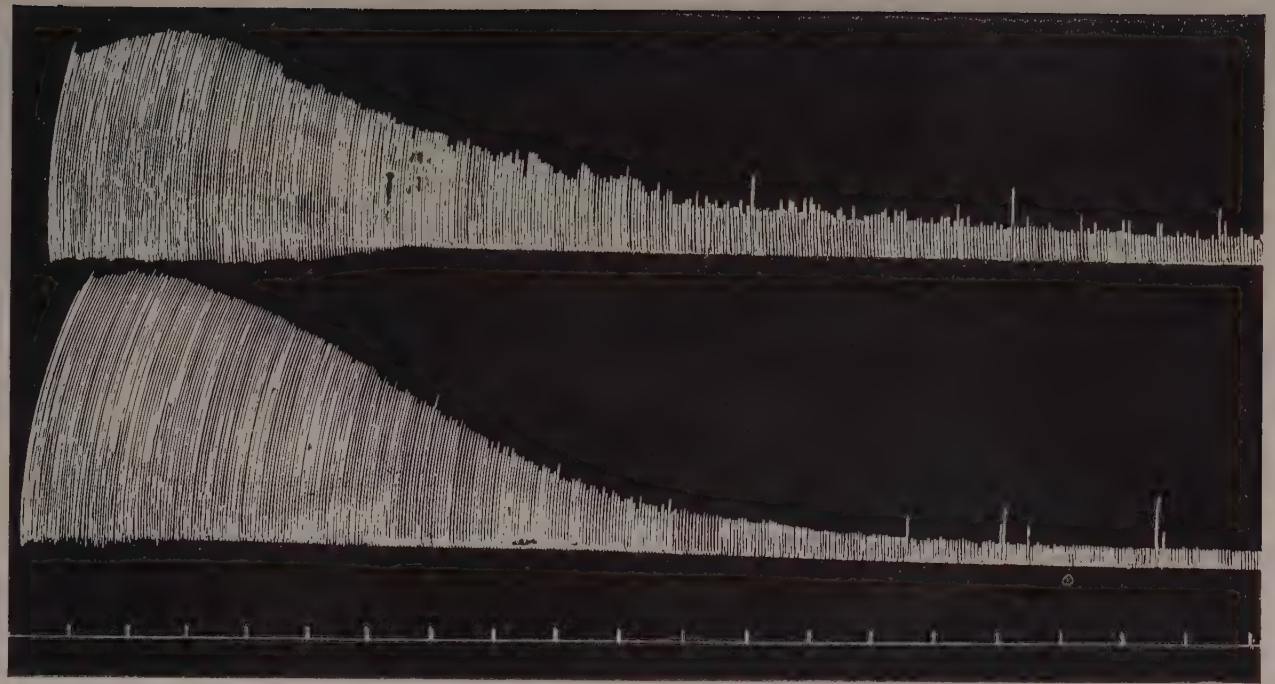


Fig. 4

Musculos gastrocnemios isolados da rã (leptodactylus ocellatus). Curvas de fadiga. Animal injetado no saco linfatico abdominal com 1 cc. de solução de PEREIRINA a 1 %, após ligadura da coxa direita. Musculos retirados após paralisia total. N — Gastrocnemio esquerdo. P — gastrocnemio direito. Enrolamento secundario a 8 cms. Corrente primaria, 4 volts. 42 choques por minuto. Musculos pesados com 30 gramas. Tempo: 30".

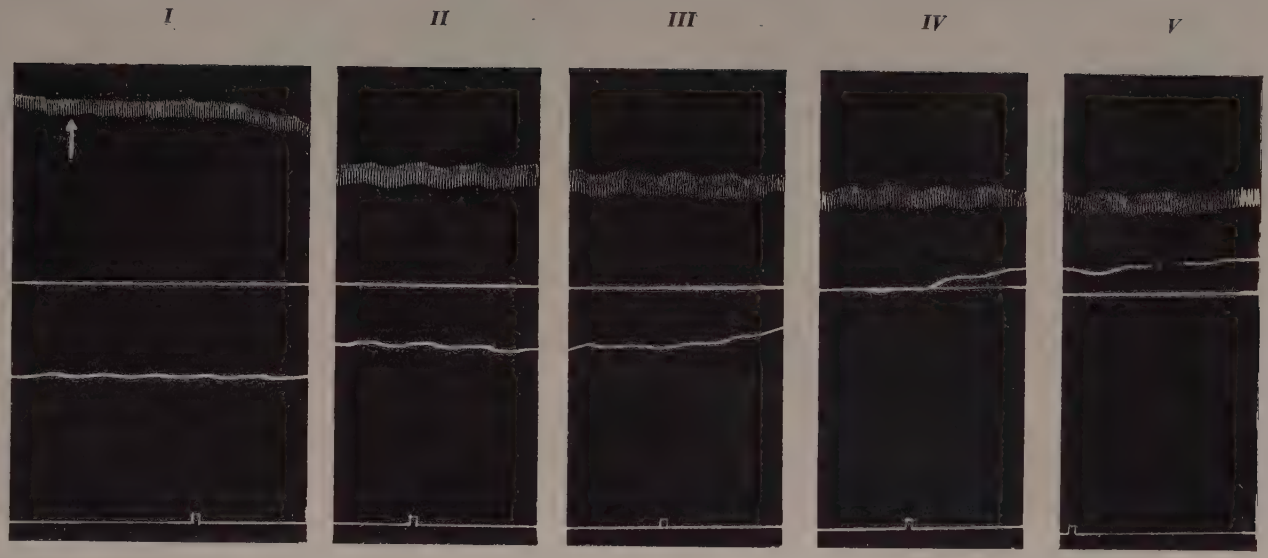


Fig. 5

Movimentos uterinos (utero **in-situ**) e pressão sanguinea. Cão ♀ , 7 quilos. Anestesia pela morfina seguida de solução de Grehant. Em I, no ponto indicado pela flecha, 2 cc. de solução de PEREIRINA a 0, 5 % foram injetados na veia femural. Notar a queda da pressão e a elevação gradual do tono uterino cuja curva ultrapassa a linha da pressão a 0 milim. Hg. Entre I e II, II e III, III e IV, IV e V, ha, respectivamente, intervalos de 30, 60, 60, e 10 segundos. Tempo: 30"

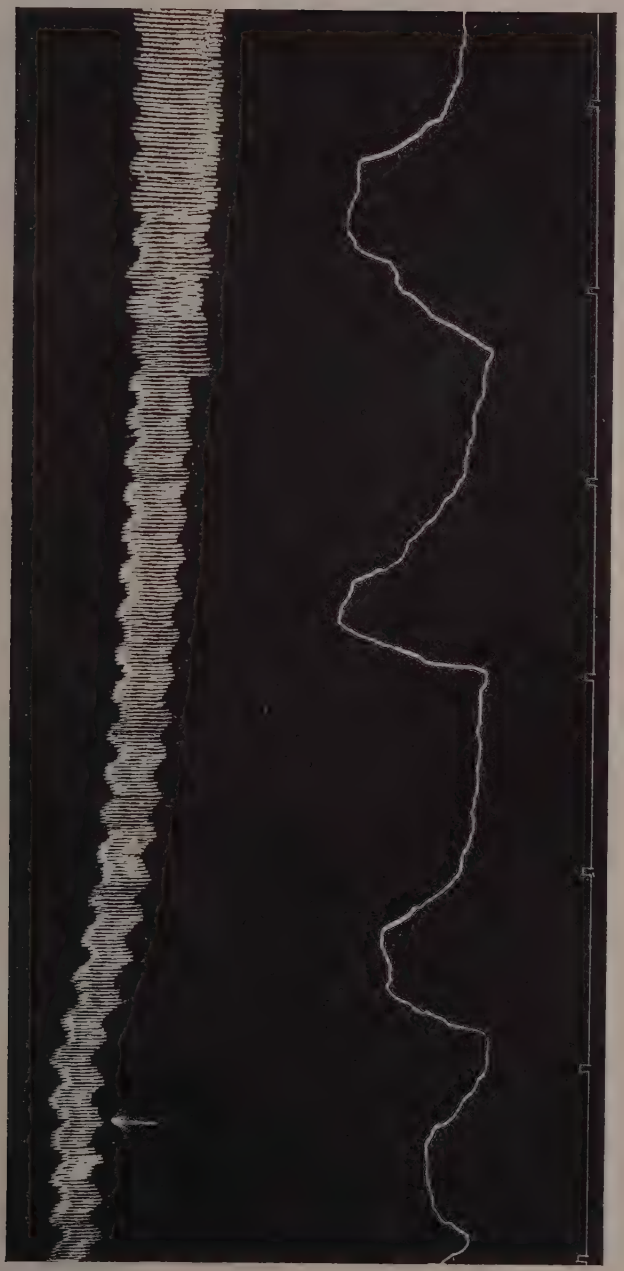


Fig. 6 (1)

Movimentos uterinos (utero **in situ**) e pressão sanguinea. Cão ♀, 7 quilos. Anestesia pela morfina seguida de solução de Grehant. Em I, no ponto indicado pela flecha, 1 cc. de solução de PEREIRINA a 0, 5 % foi injetado na veia femural. Notar o efeito vagotonico juntamente com a baixa da pressão: aumento da amplitude e diminuição da frequencia dos batimentos cardiacos. Os movimentos e o tono do utero aumentam gradativamente. Estes efeitos se intensificam em II e III. O grafico II é a continuação de I, ao passo que entre II e III decorreram 2 e ½ minutos. Tempo: 30".

Fig. 6 (2)

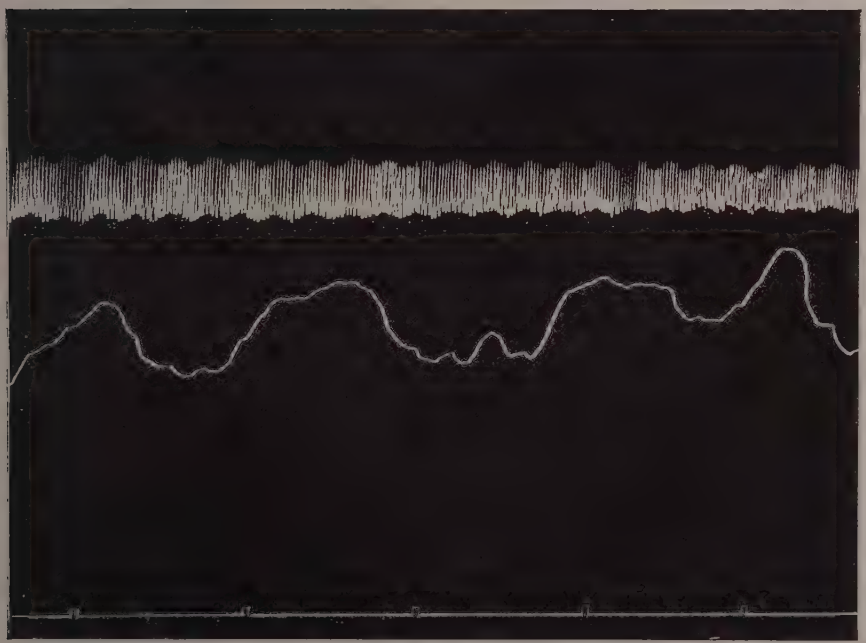


Fig. 6 (3)

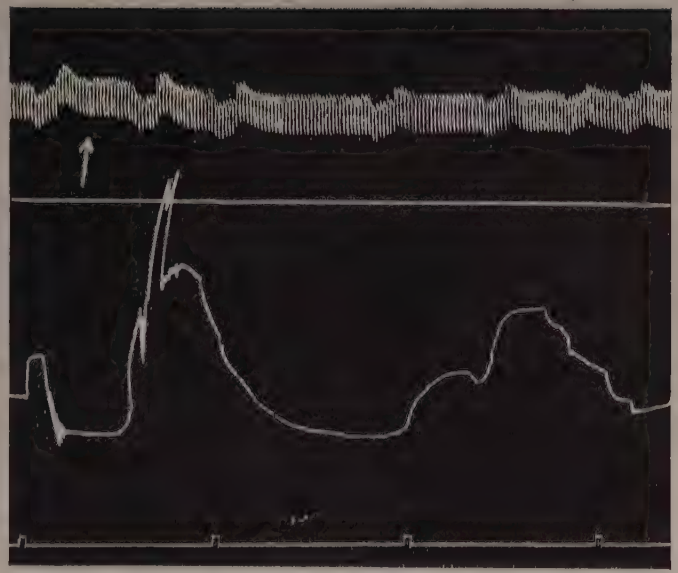


Fig. 7 (1)

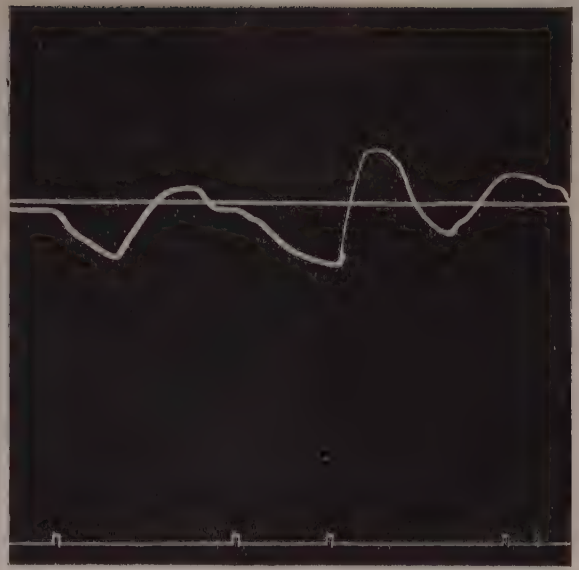


Fig. 7 (2)

Movimento uterino (utero in situ) e pressão sanguinea. Cão ♀, 7 quilos. Anestesia pelo morfina seguida de solução de Grehant. No ponto indicado pela flecha 5 cc. de solução de PEREIRINA a 0, 5 % foram injectados na vela femural. Pressão sanguinea inicialmente baixa Em II o coração havia parado, não se tendo registrado a pressão sanguinea. Notar porem o aumento excessivo do tono uterino cuja curva ultrapassou a linha da pressão a O millim. Hg. Tempo: 30".

Fig. 8

Utero isolado de coelha em 100 cc. de Ringer-Locke a 38° C. No ponto indicado pela flecha 1 cc. de solução de PEREIRINA a 0, 5 % foi adicionado ao banho. Tempo: 30".

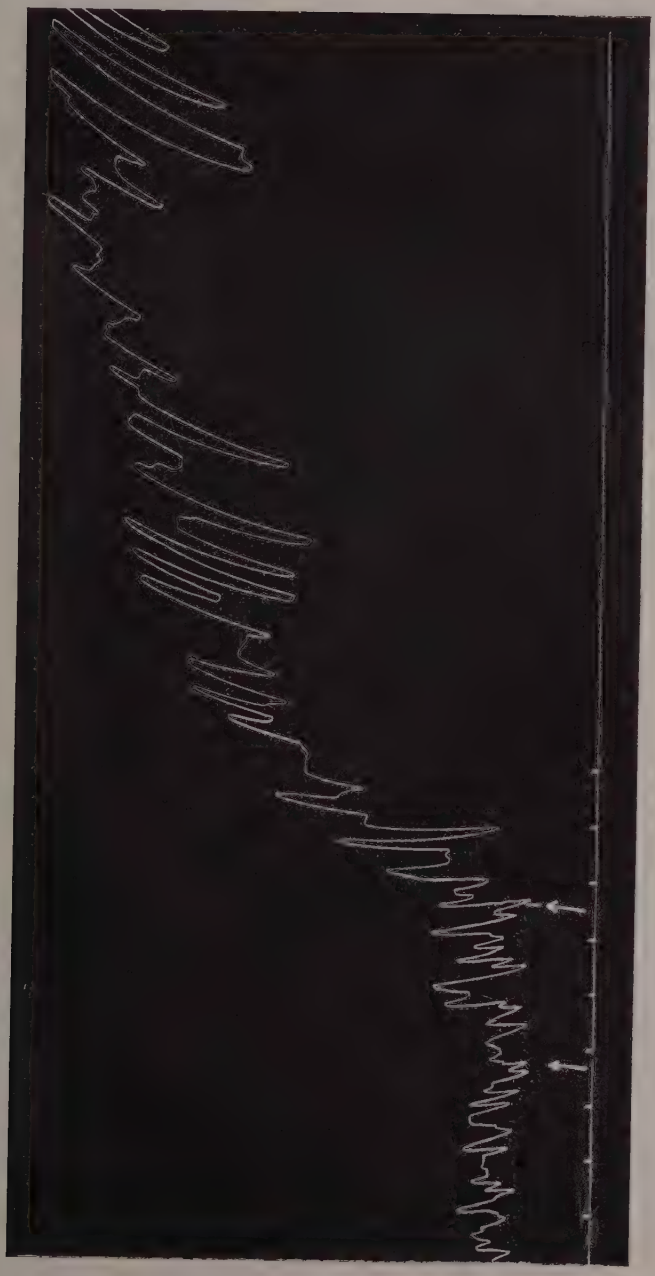


Fig. 9

Utero isolado de coelha em 100 cc. de Ringer-Locke a 38° C. 1.ª flecha: O, 5 cc. de solução de PEREIRINA (O, 5 %), 2.ª flecha: 1 cc. da mesma solução. Tempo: 30".

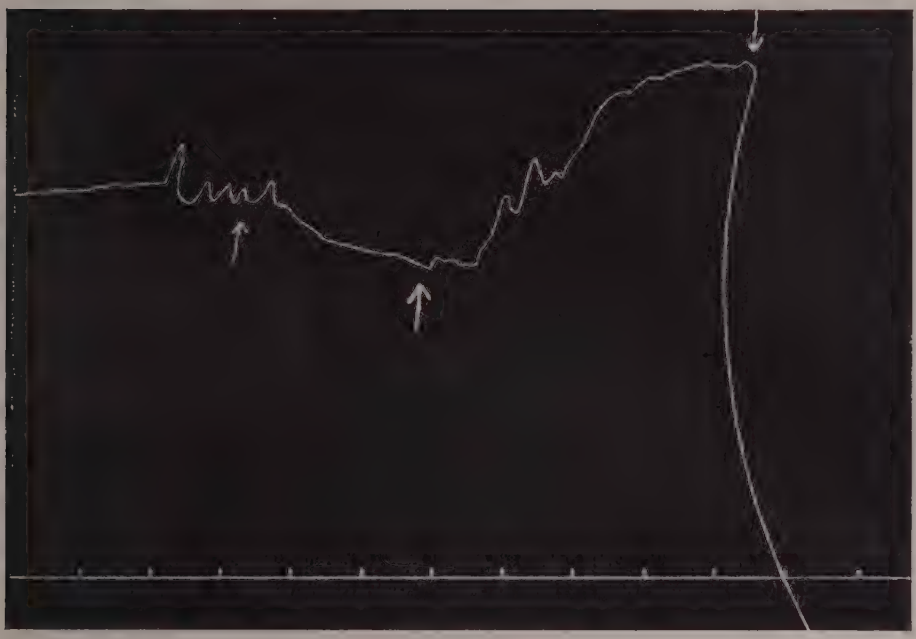


Fig. 10

Utero isolado de cobaia em 100 cc. de Ringer-Locke a 38° C. 1.ª flecha: 1 cc. de solução de atropina (sulfato) a 0, 2 %. 2.ª flecha: 1 cc. de solução de PEREIRINA a 0, 5 %. 3.ª flecha: 0, 2 cc. de solução de adrenalina (P. D.) a 1:1000. Notar como mesmo após a atropinisação da preparação a PEREIRINA provoca efeito motor. Tempo: 30".

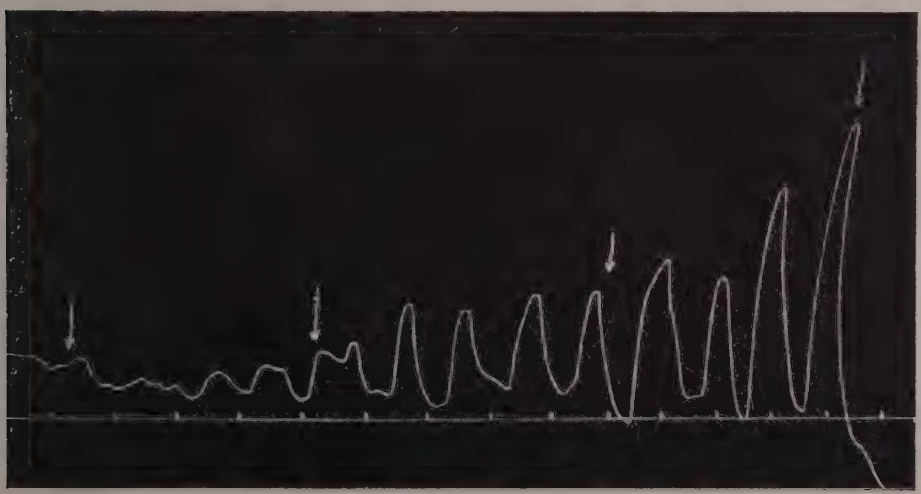


Fig. 11

Utero isolado de cobaia em 100 cc. de Ringer-Locke a 37° C. 1.ª flecha: 1 cc. de solução de PEREIRINA a 0, 5 %. 2.ª e 3.ª flechas: 2 cc. da mesmo solução. 4.ª flecha: 0, 5 cc. de adrenalina (P. D.) a 1:1000. Tempo: 30".

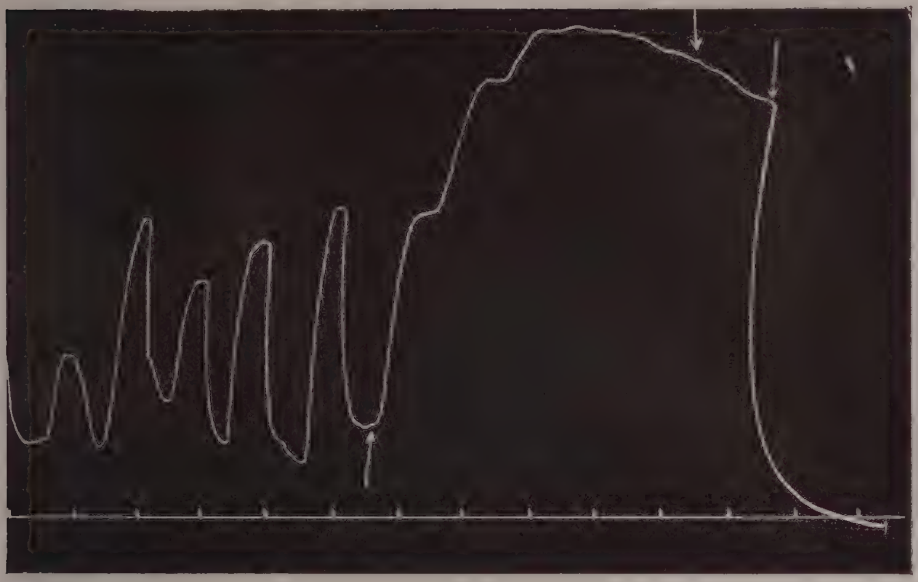


Fig. 12

Utero isolado de rata branca em 100 cc. de Ringer-Locke a 38° C. 1.ª flecha: 2 cc. de solução de PEREIRINA a 1 %. 2.ª flecha: 1 cc. de solução de atropina a O, 2 %. 3.ª flecha: O, 5 cc. de adrenalina a 1:1000. Tempo: 30".

Fig. 13

Intestino isolado de coelho em 100 cc. de Ringer-Locke a 38° C. 1.ª flecha: 2 cc. de solução de PEREIRINA a O, 5 %. 2.ª flecha: 1 cc. de pilocarpina (clorhidrato) a O, 5 %. 3.ª flecha: 2 cc. de cloreto de bario a 10 %. Tempo: 30".

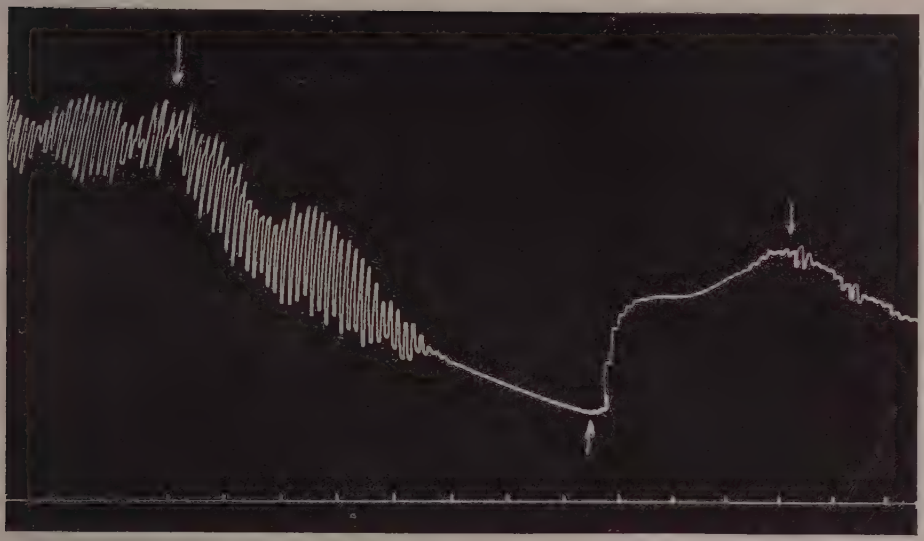


Fig. 14 (1)

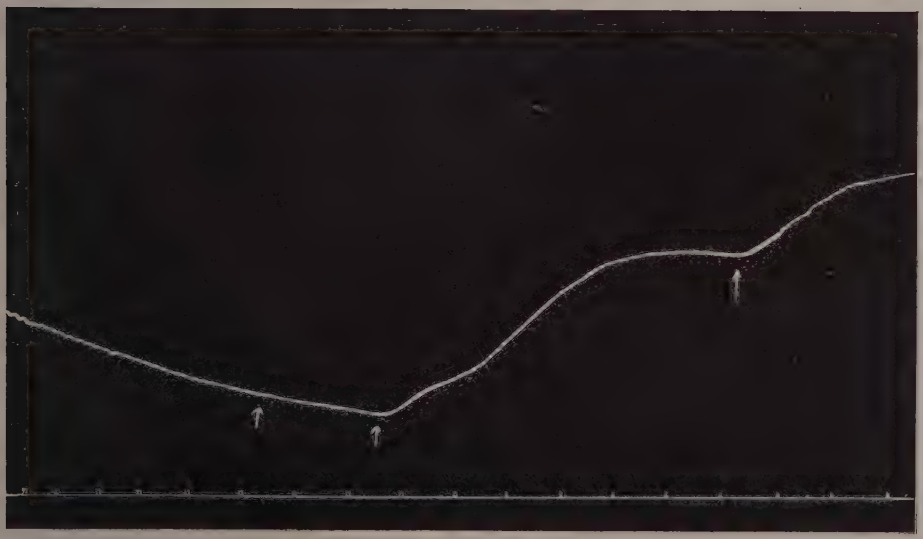


Fig. 14 (2)

Intestino isolado de coelho em 100 cc. de Ringer-Locke a 38° C. 1.ª flecha: 2 cc. de solução de PEREIRINA a O, 5 %. 2.ª flecha: 1 cc. de pilocarpina (clorhidrato) a O, 5 %. 3.ª flecha: 2 cc. de solução de PEREIRINA. 4.ª flecha: 1 cc. de solução de pilocarpina. Notar o nenhum efeito motor desta segunda dose de pilocarpina. 5.ª e 6.ª flechas 1 cc. de solução de cloreto de bario a 10 %. O traçado II é a continuação de I. Tempo: 30".

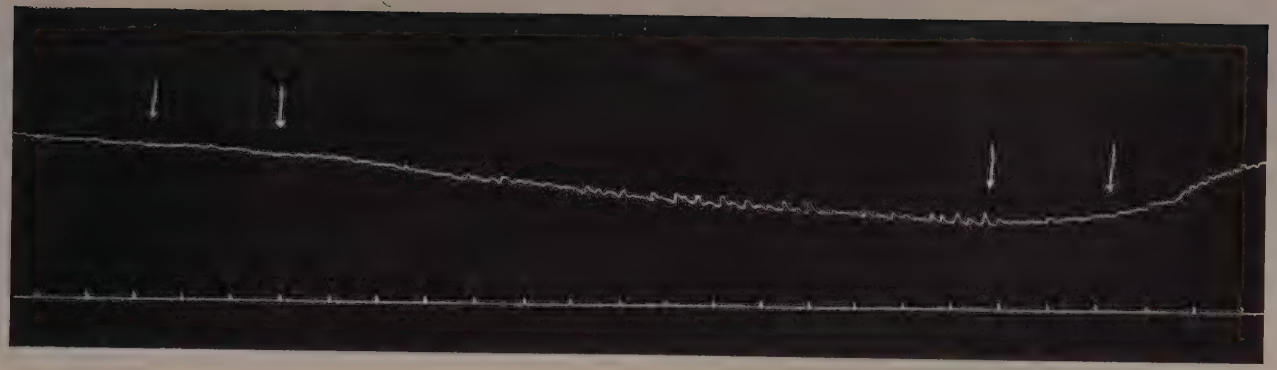


Fig. 15

Segmento longitudinal isolado da bexiga do coelho em 100 cc. de Ringer-Locke a 38° C. 1.ª flecha: 1 cc. de solução de PEREIRINA a 0, 5 %. — 2.ª flecha: 2 cc. da mesma salução. — 3.ª flecha: 1 cc. de solução de cloreto de bario a 10 %. — 4.ª flecha: 2 cc. da solução de bario. Tempo: 30".

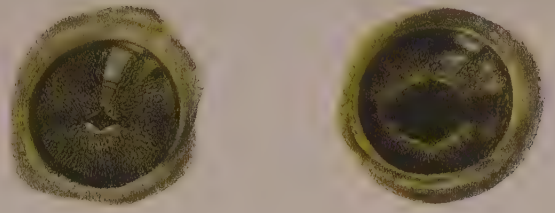


Fig. 16

Globos oculares isolados do sapo. A — Imerso em solução de Ringer. B — Imerso em solução de Ringer, — mais PEREIRINA (1 %).

Fig. 17 (1)

Pressão sanguinea. Cão ♂, 10 quilos. Anestesia pela morfina seguida de sonifeno. Animal vagotomisado e atropinisado. Em I, no ponto indicado pela flecha, 1 cc. de PEREIRINA a 1 % foi injetado na veia femural. Notar a elevação inicial da pressão seguida de quéda acentuada. O traçado II foi tirado 8 minutos após, conservando-se a pressão durante este tempo no mesmo nivel. Em II, no ponto indicado pela flecha, O, 5 cc. de adrenalina (1:10.000) foram injetados na veia femural, provocando notavel efeito vaso-constritor. Tempo: 30"; nesta mesma linha pressão a 0 milim. Hg.

Fig. 17 (2)

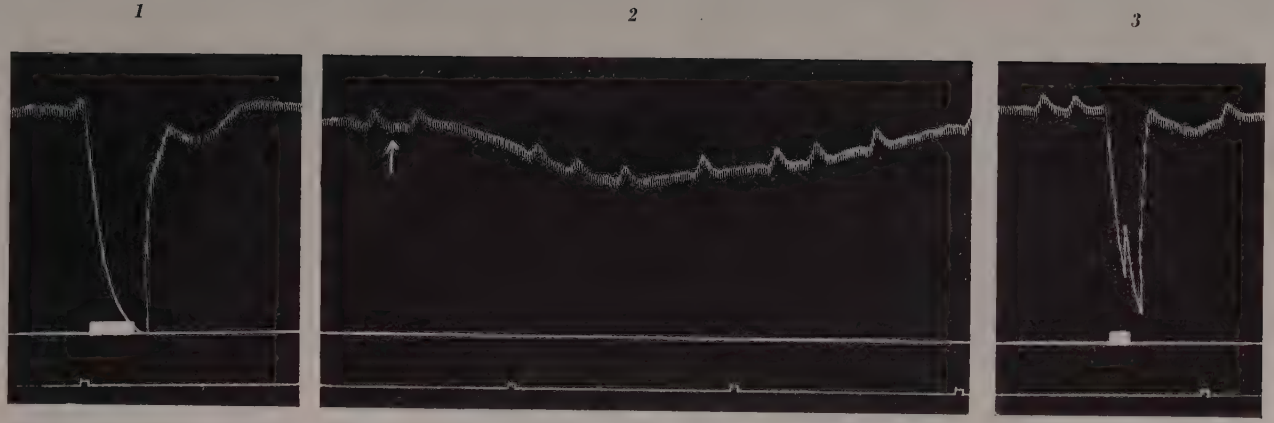
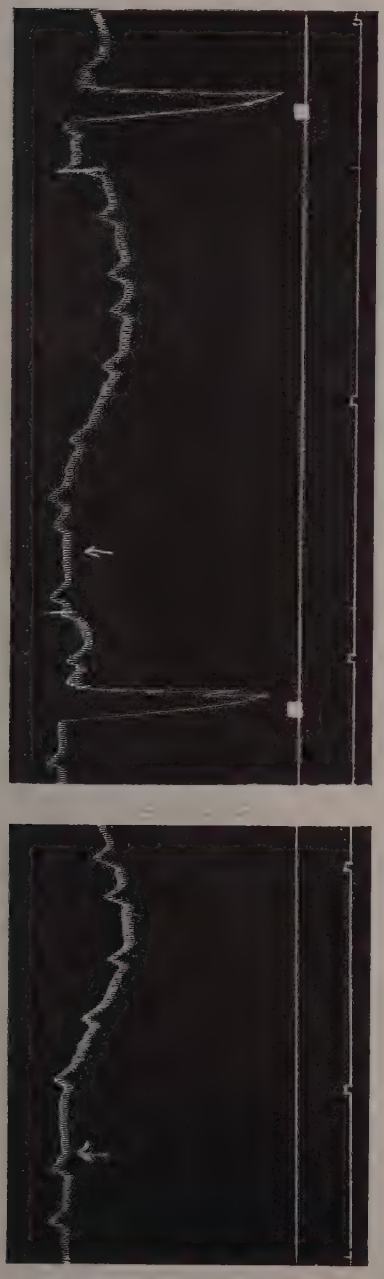


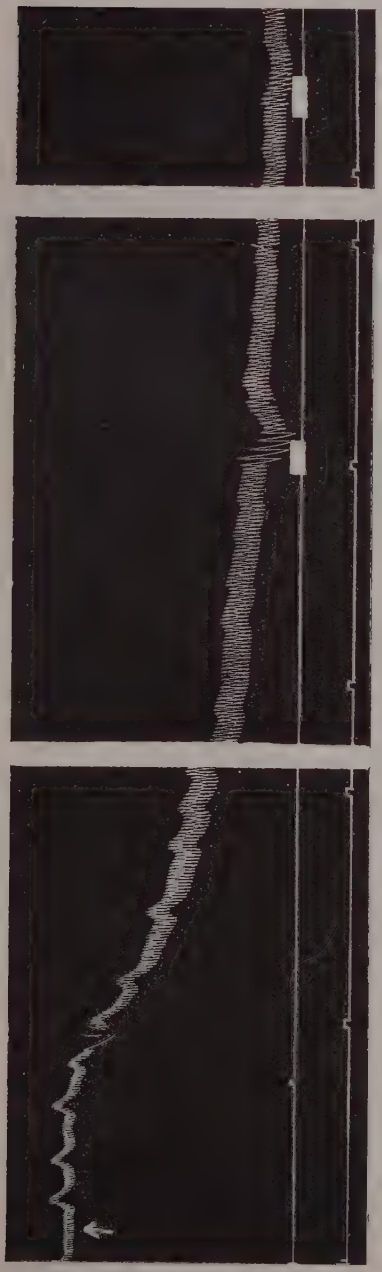
Fig. 18 (1)

Pressão sanguinea. Cão ♂ 8 quilos. Anestesia pela morfina seguida de Grehant. Primeira linha, de baixo para cima: Tempo, 30"; segunda linha: pressão a 0 milim. Hg. e excitação faradica da extremidade periferica do vago direito; terceira linha: pressão sanguinea. Notar em I, a inibição cardiaca pela excitação do vago. Em II, IV e V, nos pontos indicados pelas flechas, 2 cc. de quinina (clorhidrato) a 1 % foram injetados na veia femural sem nenhum efeito paralisante sobre as terminações cardiacas dos vagos, verificado pela excitação faradica do vago direito conforme se vê nos traçados III e V. Em VI, no ponto indicado pela flecha, 5 cc. de PEREIRINA a 0, 5 % foram injetados na veia femural, provocando a quéda da pressão. Em VII e VIII a faradisação do vago provocou anida ligeira ação inibitoria, não mais apreciavel em X e XI. Notar em IX a ação vaso-constritora de 1 cc. de adrenalina a 1:10.000, injetado na veia femural, no momento indicado pela flecha. Em XI, máo grado as condições criticas da circulação, com o coração já parado, a injeção intra-cardiaca de adrenalina na dóse de 1 cc. de 1:2.00, no momento indicado pela flecha, provocou ainda a notavel elevação da pressão sanguinea constatavel neste traçado. Entre os diversos traçados componentes desta figura ha intervalos de tempo variaveis aqui omissos para maior comodidade e compreensão dos resultados obtidos.



4 5

Fig. 18



6 7 8

Fig. 18

Fig. 18

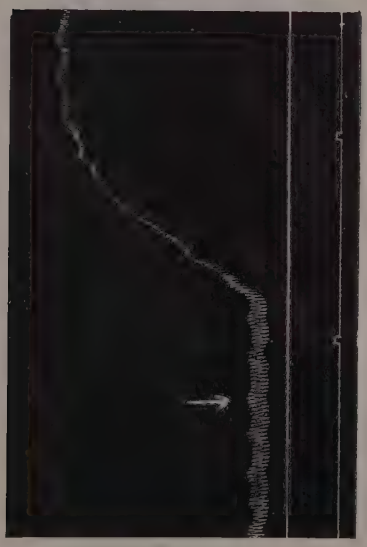


Fig. 18

I

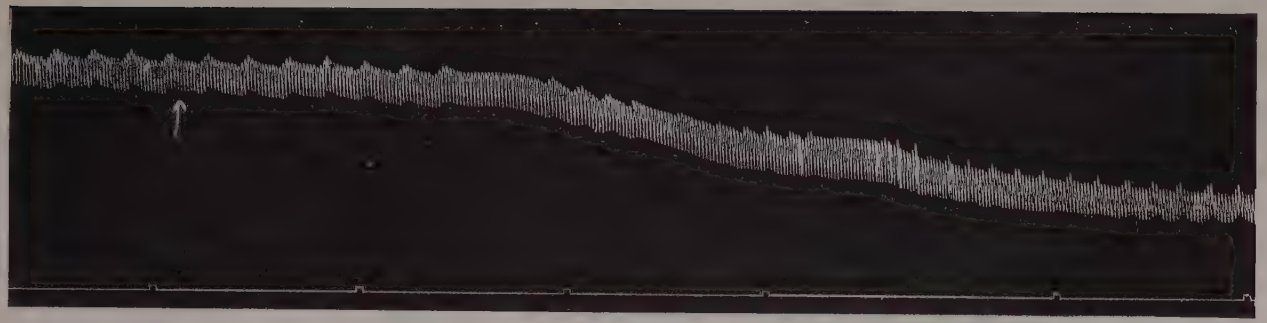


Fig. 19

Pressão sanguinea. Cão ♂, 11 quilos. Anestesia pela morfina seguida de sonifeno. Transecção da medula cervical, com exclusão portanto do centro vaso-motor bulbar. No ponto indicado pela flecha, em I, 2 cc. de solução de PEREIRINA a 1 % foram injetados na veia femural. Os traçados II, III e IV são a continuação de I. Em II e III durante o tempo assinalado pela flecha horizontal, foi a extremidade periferica do vago direito excitada com corrente faradica, sem provocar a inibição cardiaca. Em II, no ponto indicado pela flecha O, 5 cc. de solução de adrenalina a 1:1.000 foram injetados na veia femural. Notar a perfeita reatividade da inervação simpatica vaso-constritora. Entre I e II, II e III e III e IV, ha, respectivamente, intervalos de 6 ½, ½ e 4 minutos.

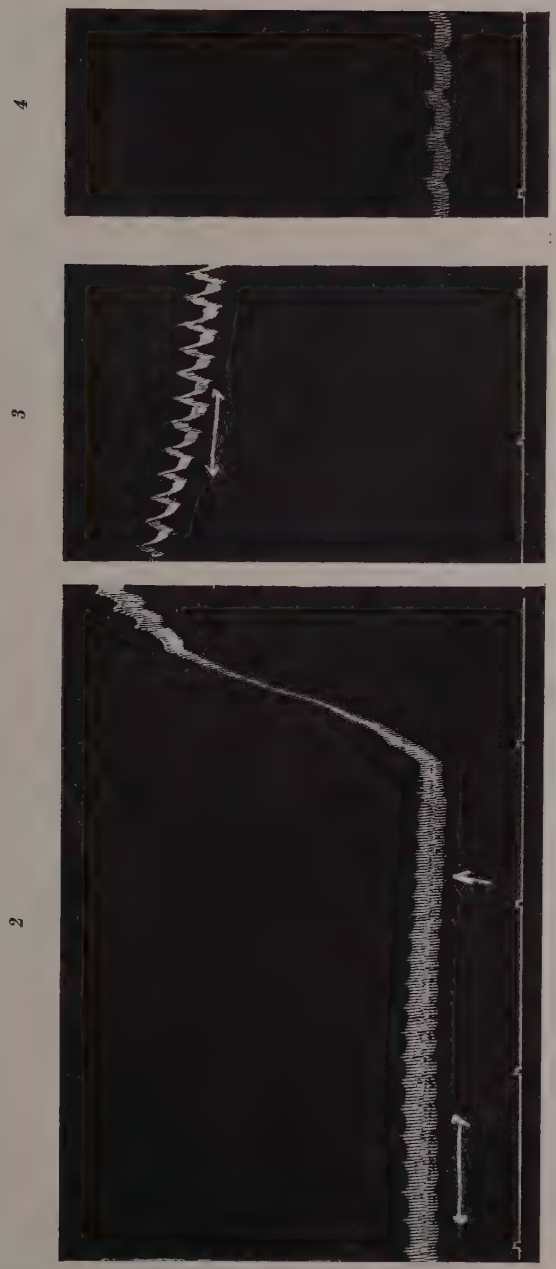


Fig. 19

Fig. 20

Perfusão do treno posterior da rã com solução de Ringer. Debito venoso em gotas. No ponto indicado pela flecha 0, 5 cc. de PEREIRINA a 0, 5 %, em Ringer, foram injetados na canula aortica. Tempo: 30".

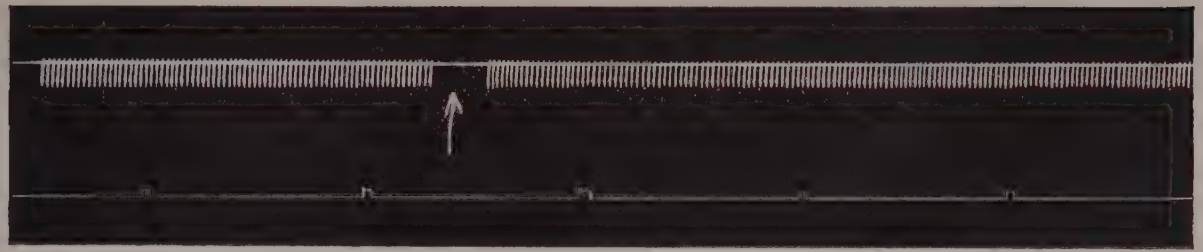
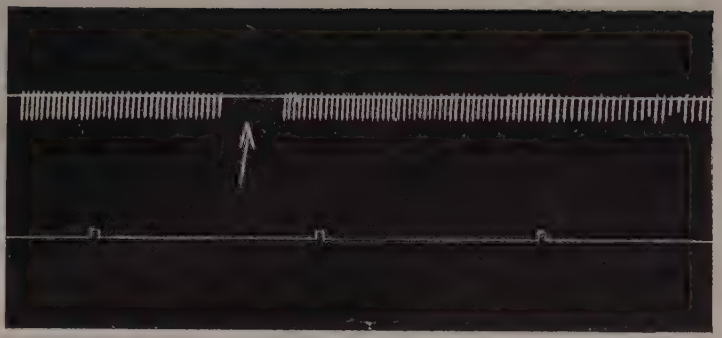


Fig. 21

Perfusão do treno posterior do coelho com solução de Ringer-Locke, a 38o C. No ponto indicado pela flecha 0, 5 cc. de PEREIRINA a 1 % foram injetados na canula aortica. Tempo 30".



Perfusão do treno posterior do coelho com solução de Ringer-Locke a 38° C. Antes da 1.ª flecha, debito venoso normal. No ponto indicado pela flecha, em I, injeção de 1 cc. de adrenalina a 1:4000. No ponto indicado pela flecha, em II, injeção de 1 cc. de PEREIRINA a 1 %. Injeções feitas na canula aortica. Notar a reação vaso-constritora provocada pela adrenalina. Entre I e II ha um intervalo de 1 minuto. Tempo: 30".

Fig. 22 (1)

Fig. 22 (2)

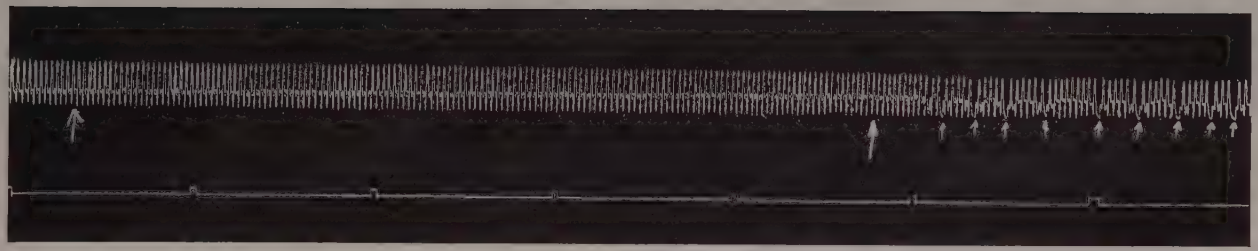


Fig. 23 (1)

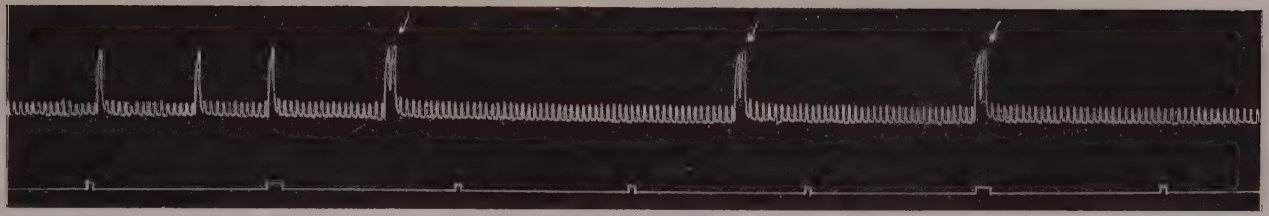


Fig. 23 (2)

Coração isolado de rã em 100 cc. de Ringer. O traçado II é a continuação de I após 30" de intervalo. Nos pontos indicados pelas flechas 1 cc. de PEREIRINA a 1 %. foi adicionado ao banho. Notar depois da segunda flecha o aparecimento da dissociação auriculo-vetricular, com o desaparecimento de um só batimento ventricular cada vez. Em II o coração passou a ser perfundido com Ringer-normal. Bloqueio mais pronunciado, vendo-se os batimentos auriculares seguidos uma vez ou outra de um batimento ventricular. Notar as extra-sistoles. Tempo: 30".

Fig. 24 (1)

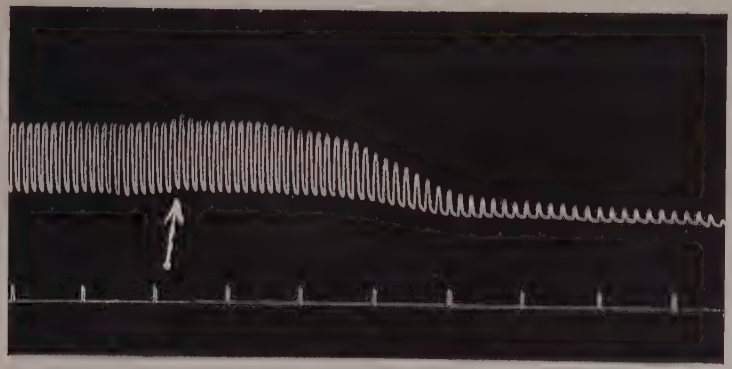


Fig. 24 (2)

Coração de rã **in situ** perfundido com solução de Ringer pela veia cava posterior. Traçado II continuação de I. Da 1.ª flecha em deante o coração foi perfundido com Ringer mais PEREIRINA, numa concentração de 1:100.000. Da 2.ª flecha em deante voltou a ser perfundido com Ringer normal até a 3.ª quando foi a PEREIRINA renovada na concentração anterior. Notar como o efeito depressor da 2.ª dóse de PEREIRINA é mais imediato. Tempo: 30".

Fig. 25

Coração de rã *in-situ* perfundido com Ringer pela veia cava posterior. Os numeros sobre o traçado indicam o rendimento sistolico por minuto. Do ponto assinalado pela flecha em deante o coração passou a ser perfundido com Ringer e PEREIRINA, esta numa concentração de 1:100.000.

Fig. 26 (1)

Fig. 26 (2)

Coração de sapo **in-situ**. Registro simultaneo dos batimentos auriculares e ventriculares. O traçado II é a continuação de I. A — auriculas e B — ventriculo. Do ponto assinalado pelas flechas em deante uma solução de PEREIRINA a 0,5 % foi depositada, em gotas, varias veses sobre o coração. Tempo: 30".

1

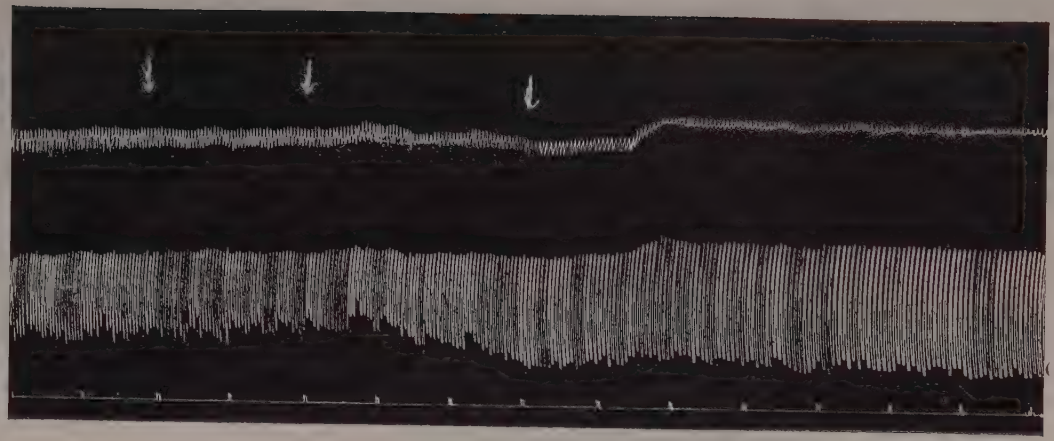


Fig. 27

Coração **in-situ** do sapo. Registro dos movimentos ventriculades (curva-inferior) e auriculares (curva superior). Solução de PEREIRINA a 0.5 %, em Ringer, deposta em gotas sobre o coração varias veses durante a experiencia. Notar o aumento gradativo da amplitude dos batimentos ventriculares em I e II. De III em deante começou o efeito deprimente da PEREIRINA até a parada completa do coração. As auriculas foram desde logo deprimidas pela PEREIRINA, sem nenhuma fase de beneficiamento só demonstrada pelo ventriculo. Entre os diversos traçados desta figura decorreram periodos variaveis de tempo, suprimidos para melhor observação dos efeitos provocados pela PEREIRINA. Tempo: 30".

2 *3* *4* *5* *6* *7*

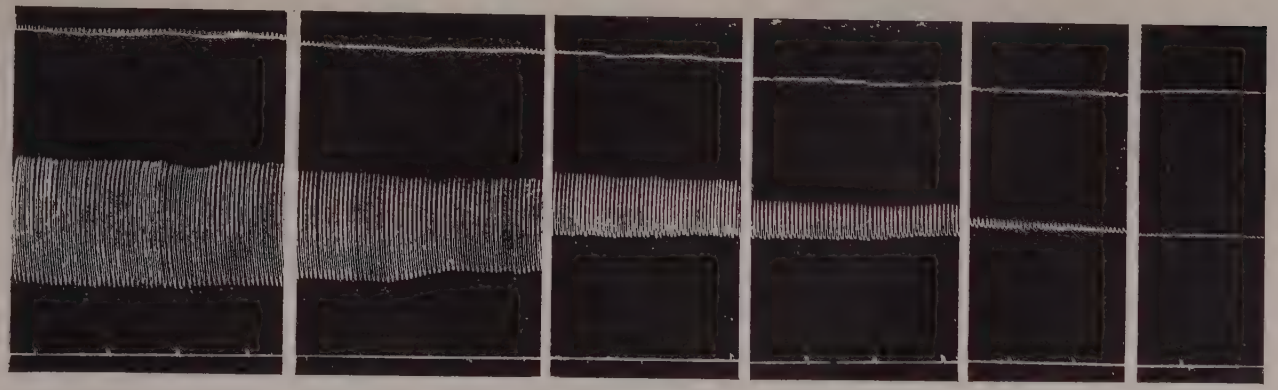


Fig. 27

Fig. 28 (1)

Coração do sapo perfundido com Ringer pela veia cava posterior. Do ponto assinalado pela flecha em deante no coração passou a ser perfundido pelo Ringer mais PEREIRINA numa concentração de 1:20.000. Os graficos II e III são a continuação de 1. Notar a ação tonotrópica negativa pronunciada antes de qualquer depressão da contratilidade. Entre os pontos assinalados pelas flechas em II e III, o coração voltou a ser perfundido com Ringer normal. Em III, foi novamente perfundido com Ringer e PEREIRINA (1:2000) o que produziu imediata depressão tanto do tono como da força dos batimentos auriculares e ventriculares. Tempo: 30''.

Fig. 28 (2)

Fig. 28 (3)

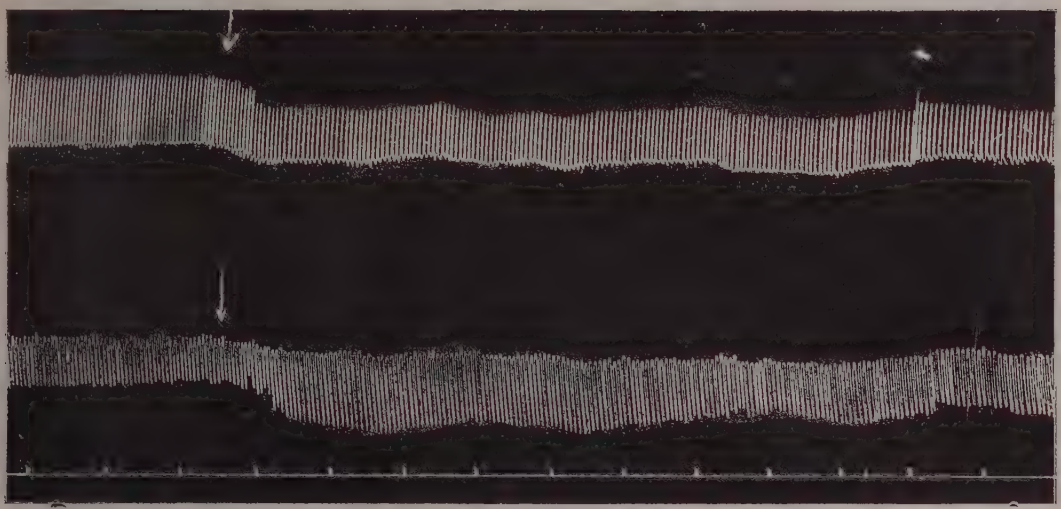


Fig. 29 (1)

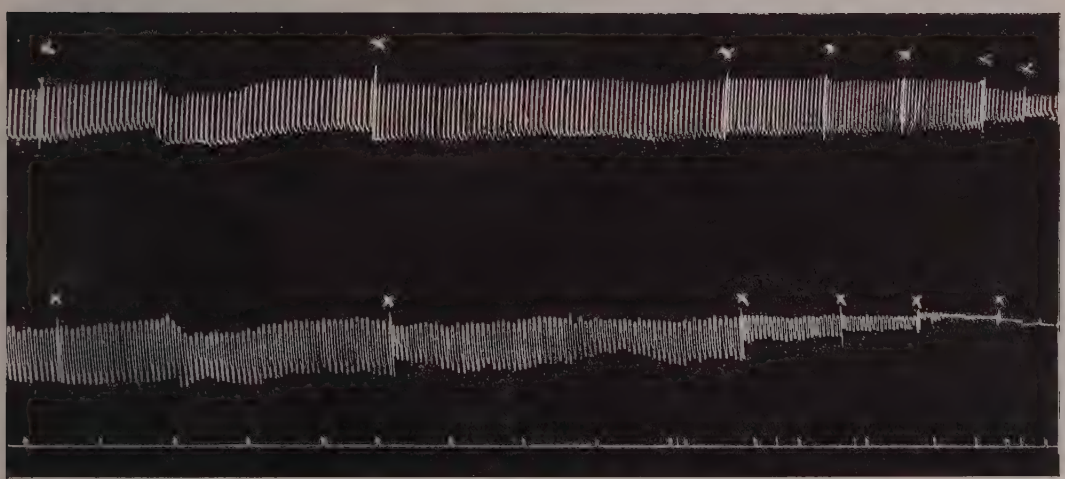


Fig. 29 (2)

Coração **in-situ** do sapo. Registro simultaneo dos batimentos auriculares (curva superior) e ventriculares (curva inferior). Traçado II continuação de I. Do ponto indicado pela flecha em deante, uma solução de PEREIRINA a 0,5 %, em Ringer, foi deposta em gotas varias veses sobre o coração. Nos pontos assignalados pela marca X o cilindro foi parado propositalmente para não alongar de mais o traçado. Tempo 30".

Fig. 30 (1)

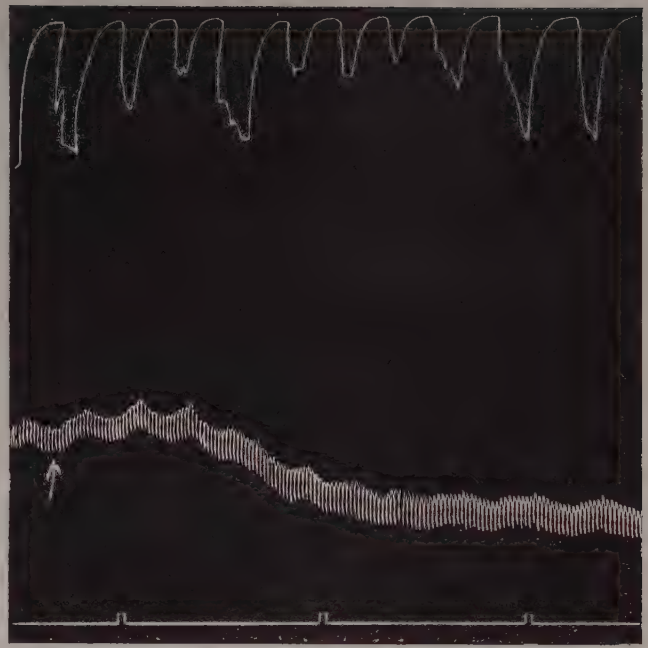


Fig. 30 (2)

Movimentos respiratorios e pressão sanguinea. Cão ♂ 16 quilos. Anestesia pela morfina seguida de solução de Grehant. Animal atropinisado. Os graficos de II a VII são a continuação de I. Nos pontos indicados pelas flechas em I, II e III, 2, 5 e 5 cc., respetivamente, de solução de PEREIRINA a 1 % foram injetados na veia femural. Notar como as modificações respiratorias seguem paralelamente as modificações circulatorias, até a parada completa da respiração observada em VI. Durante o periodo de apnéa, notar a elevação gradual da pressão e da ampliture dos batimentos cardiacos e a volta dos movimentos respiratorios, primeiramente profundos e espaçados. Com a depressão novamente da circulação, os movimentos respiratorios de novo se deprimem (VII), até completo e final desaparecimento que coincide com a parada da circulação. Entre os graficos I e II, II e III, III e IV, IV e V, V e IV e VI e VII, ha respetivamente, intervalos de 3, 4, 1 ½, 1 ½, ½ e 3 minutos.

Fig. 30 (5)

Fig. 30 (4)

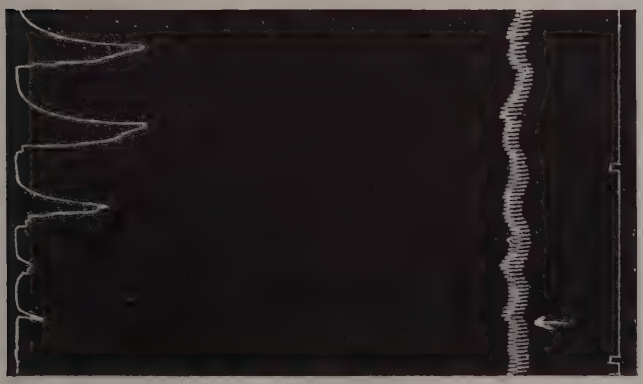


Fig. 30 (3)

Fig. 30 (6)

Fig. 30 (7)

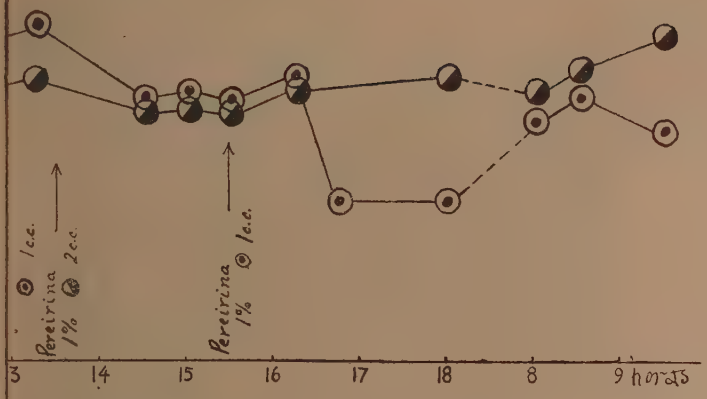


Fig. 33

punção termica injétados posteriormente com PEREIRINA.

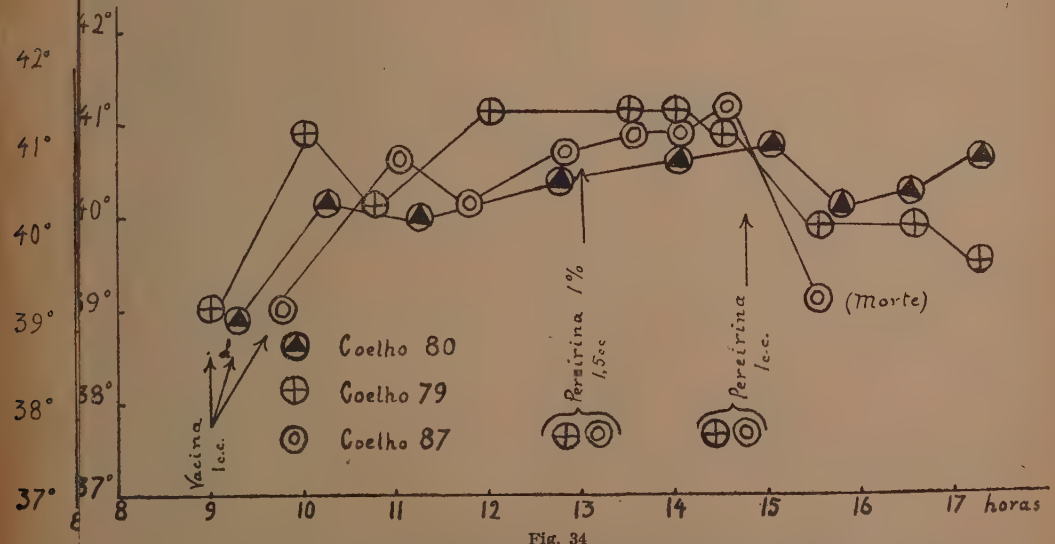


Fig. 34

Curvas de temperatura de coelhos injétados com vacina microbiana. Os coelhos 79 e 80 foram posteriormente injétados com PEREIRINA.

DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGIA E IMUNOLOGIA DA FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO PAULO
Prof. catedratico : Dr. ERNESTO DE SOUZA CAMPOS

AS BLASTOMYCOSES NO BRASIL

POR
FLORIANO P. DE ALMEIDA
1°. assistente

Trabalho premiado em 30 de Junho de 1932 pela Academia Nacional de Medicina com o premio official — Premio Academia — medalha de ouro.

Assumpto por demais vasto e variado o das *Blastomycoses* impossivel se torna passa-lo em revista sem estabelecimento prévio de uma plano de estudo.

Para tal fim dividi-lo-emos em 11 capitulos, subordinados aos estudos nacionaes e extrangeiros mais modernos e cuja bibliographia nos foi dado consultar. Dos cogumelos que constituem as blastomycoses brasileiras faremos um estudo mais completo. Em relação aos cogumelos observados em outros paizes faremos ligeiras referencias salvo áquelles que se têm prestado a confusões com o principal agente etiologico da forma brasileira de blastomycose.

Na elaboração do nosso trabalho procurámos tanto quanto possivel acompanhar a moderna nomenclatura scientifica, baseados para tal, nas mais recentes publicações que pudemos consultar.

Abrange nosso estudo 11 capitulos distribuidos na seguinte ordem :

CAP. I — Definição e classificação das blastomycoses.
CAP. II — *Candida albicans.* Estomatite cremosa.
CAP. III — *Candida butantanensis.* Mycose pulmonar.
CAP. IV — *Néogeotrichum pulmoneum.* Mycose pulmonar.
CAP. V — *Torulopsis dermatitidis* (Mycoderma). Blastomycose.
CAP. VI — *Proteomyces infestans.* Mycose humana.
CAP. VII — *Coccidioides immitis.* Granuloma coccidioidico

Cap. VIII — *Pseudococcidioides mazzai.* Mycose laryngéa de Mazza. (1)
Cap. IX — *Paracoccidioides brasiliensis.* Granuloma paracoccidioidico. Blastomycose brasileira.
Cap. X — *Rhinosporidium seeberi.* Rhinosporidiose.
Cap. XI — *Trichosporium pedrosoi.* Chromoblastomycose.
Resumo.
Bibliographia.

CAPITULO I

Definição e classificação das blastomycoses

Definição. — Sob a denominação de *Blastomycoses* devemos considerar hoje em dia, baseados nos trabalhos de Rocha Lima (1), Olympio da Fonseca, filho (2), Floriano de Almeida (3) e outros, varias mycoses, que embora apresentem certos symptomas clinicos semelhantes, são, entretanto, produzidas por agentes etiologicos diversos.

A palavra *Blastomycose*, diz Langeron (4), constitue ainda uma das muitas incertezas da nomenclatura mycologica que tem repercussão na linguagem medica. Deriva de *blastomyceto*, termo que significa *cogumelo brotante* e que foi uzado por Frank para designar os levedos.

Blastomyceto é, portanto, uma palavra que serve apenas para caracterisar uma particularidade commum aos mais differentes generos de cogumelos, sem corresponder a um criterio de systematica botanica. Se os blastomycetos não desempenham papel importante na botanica, o mesmo já se não dá em clinica, onde é muito grande sua significação.

Mister se faz não confundir *Blastomyceto* com *Blastomyces*, denominação esta creada, em 1889, por Constantin e Roland para designar um genero de mucedinea filamentosa, que nada tem a ver com os levedos.

---

(1) Esta mycose foi ainda aqui estudada embora já possuissemos alguns dados que nos fizessem suspeitar ser seu agente etiologico o *Coccidioides immitis*. Sómente depois de prompto este trabalho, nos foi possivel obter um preparado da mycose de Mazza, que dirimiu as poucas duvidas que ainda tinhamos sobre ser o *Pseudococcidioides mazzai* identico ao *Coccidioides immitis*. Em um trabalho publicado nos Annaes da Faculdade de Medicina de São Paulo, vol. VII, 1932, expuzemos nosso ponto de vista a este respeito.

Destituida, como é, de uma significação scientifica, têm os pesquisadores procurado substituir, a denominação *Blastomycose*, por outras mais precisas. As numerosas tentativas têm resultado, porém, improficuas, porque geralmente os autores procuram derivar os novos nomes, daquelles dos agentes etiologicos. As nomenclaturas zoologica e botanica evoluem e portanto, diz LANGERON: "novas modificações são trazidas, quer pela applicação da lei de prioridade, quer pelo desmembramento de antigos generos; se a nomenclatura nosologica está estreitamente ligada a ellas, forçosamente soffrerá as mesmas modificações, resultando desse facto, uma grande instabilidade para a linguagem medica". As denominações de exascoses, zymonematoses, endomycoses, parendomycoses, etc., tiveram que ser abandonadas, umas por não abrangerem todos os germens productores de blastomycoses, outras por serem derivadas de nomes de generos desprovidos de verdadeiros caracteres genericos. E' preferivel, portanto, manter ainda uma palavra, criticavel é verdade, porém unica e que todos comprehendem, do que acceitar muitas denominações oriundas de novos generos ou grupos de cogumelos. LANGERON, seguindo as idéas de VUILLEMIN, é de opinião que, *blastomyceto* quer dizer — *cogumelo pathogenico brotante;* e as blastomycoses seriam então as molestias produzidas por esses fungos, qualquer que fosse sua posição systematica.

Em 1925, LANGERON (4), apresentou no Tratado de Medicina de ROGER, WIDAL e TEISSIER, vol. IV, uma vasta lista dos agentes das blastomycoses, distribuidos da seguinte maneira:

SACCHAROMYCETACEAE { *Debaryomyces.* / *Saccharomyces* / *Willia.*

Considera apenas esses tres generos que encerram especies parasitas.

ENDOMYCETACEAE . . . . . *Endomyces*

HYPHOMYCETOS THALLOSPORADOS { Blastosporados. . { *Cryptococcus* / *Monilia* ; Arthrosporados. . . *Mycoderma.*

CIFERRI e REDAELLI (5, 6), em 1929, estabeleceram uma classificação para os cogumelos imperfeitos blastosporados, que collocaram na familia das *Torulopsidaceae*, completada por CIFERRI (7) em 1930. Nesta familia estão incluidos os blastomycetos, fungos productores das blastomycoses em seu verdadeiro sentido. Excluem das blastomycoses os generos *Saccharomyces, Endomyces, Willia,* e *Picchia,* que a seu vêr produzem mycoses que devem ser chamadas de *Saccharomycoses.*

No quadro abaixo damos a classificação desses autores :

TORULOPSIDACEAE .
- TORULOPSIDEAE
  - *Asporomyces* Chaborski
  - *Kloeckeria* Janke
  - *Pityrosporum* Sabouraud, 1895
  - *Eutorulopsis* Ciferri
  - *Torulopsis* Berlese (1894) emend Ciferri (1925).
- MYCOTORULEAE
  - *Blastodendrion* Ota, emend. Cif. e Red.
  - *Geotrichum* Link
  - *Néogeotrichum* O. Magalhães, 1932
  - *Candida* Berkhout
  - *Proteomyces* Moses e Vianna
  - *Mycotorula* Will, emend Cif. e Red.
  - *Enantiothamnus* Pinoy
  - *Pseudomycoderma* Will
  - *Pseudomonilia* Geiger.

Na sub-familia *Torulopsideae* apenas os dois generos *Pityros porum* e *Torulopsis* têm especies pathogenicas. Este ultimo corresponde mais ou menos ao genero *Cryptococcus* que cahiu em synonymia. A essa sub-familia juntámos o novo genero *Néogeotrichum*, de O. MAGALHÃES.

Na sub-familia *Mycotoruleae* apenas os dois ultimos generos não apresentam especies pathogenicas. Nesta sub-familia *Mycotoruleae* encontramos importantes modificações, como apparecimento de alguns generos novos, em substituição aos já existentes. Assim o genero *Blastodendrion* OTA., constitue uma passagem entre os generos desprovidos de elementos filamentosos da familia *Torulopsidae* e os da familia *Mycotoruleae* cujos cogumelos se caracterisam pela presença de elementos filamentosos constituindo mycelios.

As especies pertencentes ao genero *Blastodendrion* eram anteriormente descriptas como *Cryptococcus* e *Monilia*.

O genero *Geotrichum*, LINK devia estar comprehendido entre os arthrosporados, pelo seu modo de reproducção. No entretanto os autores italianos acham dever ser por ora descripto entre os blastosporados. Este genero reune todas as especies que têm o nome generico de *Oidium* e se caracterisa por possuir além de elementos filamentosos hyalinos que constituem um tenue mycelio, elementos de fórma rectangular derivados de uma fragmentação da cellula filamentosa (arthrosporos). Muitas especies a elle pertencentes eram antes descriptas como *Mycoderma* e *Monilia*.

O novo genero *Néogeotrichum* estabelecido por O. de MAGALHÃES, differe do *Geotrichum* por pequenas formações bem descriptas por seu autor.

O genero *Candida* BERKHOUT reune as especies isoladas do homem e animaes e antes classificadas como *Monilia*. As especies

do genero *Candida* apresentam filamentos hyalinos septados e ramificados constituindo mycelios, elementos esses que têm na extremidade ou lateralmente cadeias de cellulas redondas ou ovaes formadas por gemmulação. Fermentam activamente os hydratos de carbono, possuem enzymas varios e frequentemente são pathogenicas para o homem e animaes de laboratorio.

E' um genero cujas especies necessitam de um estudo muito cuidadoso.

O genero *Proteomyces* foi incluido por CIFERRI (7) em 1930.

O genero *Mycotorula* WILL., emend. CIF. e RED., é muito proximo ao *Candida*. As especies desse genero além de um mycelio hyalino, septado, pouco ramificado, apresentam um verticillo, cadeias de cellulas successivamente gemmulantes, agglomerados de elementos redondos em correspondencia com as articulações dos septos mycelianos.

Finalmente o genero *Enantiothamnus* de PINOY com uma só especie, caracterisa-se por ter mycelio septado com cellulas gemmulantes insertas na parte distae de cada segmento myceliano.

REDAELLI (8) propõe em recente trabalho que, para se limitar nitidamente a significação de blastomyceto e blastomycose, se use a palavra *Mycose* seguida do nome generico do fungo parasito, assim : *Mycose* por *Geotrichum* em logar de *Oidiose*, etc.

Autores brasileiros como ROCHA LIMA (1), O. DA FONSECA (2), F. DE ALMEIDA (3), etc., estudando a tão palpitante questão das blastomycoses, propuseram classificações geraes em grupos, baseadas principalmente nos fungos productores.

Modificando ligeiramente as idéas desses pesquisadores patricios dividiremos as blastomycoses em 3 grandes grupos, conforme o quadro abaixo :

- BLASTOMYCOSES
  - 1.º GRUPO DAS FORMAS DE LEVEDO
    - Saccharomycoses
      - *Saccharomyces*
      - *Endomyces*
      - *Debaryomyces*
      - *Willia*
    - Blastomycoses verdadeiras
      - *Torulopsis*
      - *Proteomyces*
      - *Candida*
      - *Blastodendrion*
      - *Mycotorula*
      - *Enantiothamnus*
      - *Geotrichum*
      - *Néogeotrichum*
  - 2.º GRUPO COCCIDIOIDICO
    - *Coccidioides immitis*
    - *Paracoccidioides brasiliensis*
    - *Pseudococcidioides mazzai*
    - *Rhinosporidium seeberi*
  - 3.º GRUPO CHROMOBLASTOMYCOSE
    - *Trichosporium pedrosoi*
    - ou
    - *Acrotheca pedrosoi*
    - *Phialophora verrucosa.*

Consideraremos, de accordo com o prof. italiano REDAELLI (8), como blastomycoses verdadeiras apenas aquellas molestias produzidas pelos generos *Torulopsis, Candida, Blastodendrion, Mycotorula, Enantiothamnus, Geotrichum, Proteomyces* e o novo genero *Néogeotrichum* de O. MAGALHÃES (9), pertencentes todos ao grupo das fórmas de levedo. Neste mesmo grupo conservaremos ainda os generos productores das *Saccharomycoses*, que produzem mycoses por muitos autores ainda denominadas blastomycoses. O grupo *Coccidioidico* determinado por parasitos hoje em dia mais ou menos bem estudados não deve ser incluido entre as blastomycoses. Ahi o manteremos, provisoriamente, porquanto o parasito que determina a chamada blastomycose brasileira nelle está incluido. Do mesmo modo o grupo *Chromoblastomycoses*, constituido por dois generos apenas. No quadro seguinte daremos a relação das differentes especies da classificação que apresentamos, levando em consideração os trabalhos já citados de LANGERON, CIFERRI, REDAELLI, O. DA FONSECA e F. DE ALMEIDA.

Blastomycoses

1.º GRUPO DAS FO'RMAS DE LEVEDO

- SACCHAROMYCOSES
  - SACCHAROMYCES
    - *Sacch. anginae* Achalme e Troisier, 1895 (blastomyc. anginosa).
    - *Sacch. blanchardi* Guiart, 1910 (blast. peritoneal)
    - *Sacch. etiennei* Potron, 1913 (infecção pleuro-pulmonar)
    - *Sacch. ferrani* de Mello, Paes e de Sousa, 1918 (abcessos frios multiplos)
    - *Sacch. granulatus* Vuillemin e Legrain, 1900 (gommas e abcessos).
    - *Sacch. hominis* Klein e Gordon, 1903 (pseudo-diphteria)
    - *Sacch. labialis* Ribeiro, 1918 (blast. labial)
    - *Sacch. lemonniere* Sartory e Lasseur, 1915 (congestão pulmonar)
    - *Sacch. membranogenes* Steinhaus, 1906 (angina)
    - *Sacch. tumefasciens* Curtis, 1895 (blast. tumoral typo Curtis).
  - ENDOMYCES
    - *End. crateriforme* Hudelo, Sartory e Montlaur, 1920 (epidermomycose)
    - *End. cruzi* de Mello e Paes, 1917 (escarro de um asthmatico)
    - *End. molardi* Salvat e Fontoynont, 1922 (abcesso sub-dermico)
    - *End. pulmonalis* Senéz, 1918 (escarro)
    - *End. vuillemini* Landrieu, 1912 (estomatite cremosa).
  - DEBARYOMYCES
    - *D. burnieri* Ota, 1924 (epidermomycose eczematosa)
    - *D. fabryi* Ota, 1924 (mycose interdigital)
    - *D. gruelzi* Ota, 1924 (onychomycose)
    - *D. hudeloi* de Beurmann e Gougerot, 1909 (blast. de fócos multiplos)
    - *D. klockeri* Guilliermond e Peju, 1920 (angina)
    - *D. nadsoni* Guilliermond e Péju, 1921 (sycose)
    - *D. tremoniensis* Ota, 1924 (mycose interdigital).
  - WILLIA
    - *W. anomala* Hansen, 1904 (escarro tuberculoso).

Blastomycoses

1.º GRUPO DAS FO'RMAS DE LEVEDOS

BLASTOMYCOSES VERDADEIRAS

TORULOPSIS

T. bernasconi Fontoynont e Boucher, 1923 (dermatomycose ulcerosa).
T. breweri Verdun, 1912 (abcessos das vertebras).
T. bronchialis Redaelli e Ciferri.
T. capsulatus (Darling, 1906) (histoplasmose).
T. castellani Re.
T. cavicola Artault, 1899 (cavernas pulmonares).
T. conglobata Redaelli.
T. copellii Neveu-Lemaire, 1921 (blast. da lingua e artelhos).
T. constantini Vuillemin (cancer do seio).
T. degenerans Roncali, 1895 (tumores malignos).
T. dermatitidis (Gilchrist e Stokes, 1898).
T. epidermidis Castellani.
T. farciminosus Rivolta e Micellone, 1873 (lymphangite epizootica).
T. fuscus Fontoynont e Boucher, 1923 (dermatomycose vegetante. paramycetoma do pé).
T. granulomatogenes San Felice (nodulos do pulmão do porco).
T. harteri (Verdun, 1912) (molestia de Harter, blastomycose generalisada).
T. hessleri (Rettger, 1904) (abcesso do mento).
T. hominis Vuillemin, 1901 (blastomycose de Busse-Buschke).
T. jeanselmei Burnier e Langeron, 1923 (epidermite deshydrosiforme).
T. laryngitidis Sartory, Petgés e Claoué, 1923 (laryngite chronica).
T. linguae-pilosae Lucet, 1906 (lingua negra pilosa).
T. lithogenes San Felice, 1895 (carcinomatose do boi).
T. macroglossiae Castellani.
T. mirandei Velu, 1924 (blastomycose das vias lacrimaes do asno).
T. montpellieri Calanei.
T. myrmeciae Chalmers e Christopherson, 1924 (dermatite verrucosa).
T. néoformans San Felice, 1895 (saprophyto dando experimentalmente tumores).
T. neveuxi Vuillemin e Lasseur, 1922 (blastomycose pulmonar).
T. niger Mafucci e Sirleo, 1895 (myxoma de coelho).
T. ovalis Bizzozero, 1882 (bacillo garrafa de Malassez).
T. plimmeri Costantin, 1901 (cancer).
T. psoriasis Rivolta, 1873 (dermite).
T. rogeri Sartory e Demanche, 1907 (angina).
T. rotundata Red.
T. ruber (Demme, 1897) (leite de vacca, urina de diabeticos, fezes diarrheicas, cancer).
T. salmoneus Sartory, 1907 (succos gastricos acidos).
T. sanniei Red. e Cif.
T. tonkini Legendre, 1911 (blastomycoses cutaneas de Tonkin).
T. tonsillae Car. Ric. e Red.
T. varians Car. Ric. e Red.

Blastomycoses

1.º GRUPO DAS FO'RMAS DE LEVEDOS

BLASTOMYCOSES VERDADEIRAS

CANDIDA

- *C. albicans* Ch. Robin, 1853 (encerra todos os cogumelos encontrados nos casos de estomatite cremosa e pertencentes ao genero *Candida*).
- *C. tropicalis* Castellani, 1909 (encerra as especies encontradas por Castellani e outros partidarios da escola analytica em bronchomycoses).
- *C. enterica* Castellani 1911, (como a precedente, porém para as especies das enterites das quaes *C. psilosis* (Ashford, 1914), é uma especie notavel e a qual é attribuida o "sprue".
- *C. alba* (Queyrat e Laroche, 1909) (vulvo-vaginite).
- *C. balzeri* (Gougerot e Burnier, 1911 (gommas hypodermicas ulcerosas).
- *C. butantanensis* J. M. Gomes, 1924 (mycose pulmonar).
- *C. candida* (Bonorden, 1851) (estomatite cremosa e enterites).
- *C. favrei* (Ota, 1925) (dermite generalisada).
- *C. kochi* (von Wettstein, 1885) (pyrosis).
- *C. perieri* (Matruchot e Antonio, 1917) (falsa membrana sobre ferida de guerra).
- *C. pulmonalis* (Mautner, 1914) (bronchomycoses).
- *C. rosca* (Zenoni, 1912) (ictericia grave).
- *C. rhoi* (Castellani, 1909) (octomycoses de Ceylão).

PROTEOMYCES

- *P. infestans* Moses e Vianna, 1913 (nova mycose humana).

BLASTODENDRION

- *B. elongatum* Matth. 1926 — Intestino do homem.
- *B. intestinale* Matth. 1926 — Fezes dysenteroides.
- *B. irritans* Matth. 1926 — Pulmão do homem.
- *B. irritus* Matth. 1926 — Pulmão do homem.
- *B. kagongosi* Matth. 1926 — Garganta humana.
- *B. intermedius* Ciferri e Ashford, 1926 — Intestino humano.

MYCOTORULA

- *M. muris* Cif. e Red. isolada de lesões de lymphaticos abdominaes de um rato.
- *M. pulmonalis* e sua *var. alpha* Cif. e Red. Conteúdo de cavernas pulmonares humanas.
- *M. tonsillae* Car. e Ric. e Red. e sua *var. alpha* isolada de amygdalas hypertrophiadas.
- *M. interdigitalis* (*Cryptococcus interdigitalis* Pollacci e Nannizzi) Redaelli. Deshydrose interdigital..

ENANTIOTHAMNUS

- *E braulti* Pinoy.

Blastomycoses

1.º GRUPO DAS FO'RMAS DE LEVEDOS

BLASTOMYCOSES VERDADEIRAS

GEOTRICHUM

- *G. asteroides* (Castellani, 1914). Isolada de bronchite chronica.
- *G. bogolepoffi* Janin, 1913. — Isolada de lesões pulmonares.
- *G caoi* (Verdun, 1912). Lesões pulmonares).
- *G. candidum* Link, 1809.
- *G. cutaneum* (De Beurmann, Gougerot e Vaucher, 1909). Dermatite gommosa ulcerosa.
- *G. lactis* Link, 1809.
- *G. malti-juniperini* (Demazieres, 1926).
- *G. nyabisi* (Mattley, 1926). Bronchite chronica.
- *G. pulmoneum* (Bennet, 1842). Dermatomycose ulcero-vegetante e lesões pulmonares.
- *G. rabesalama* (Fontoynont e Boucher, 1923). Lesões pulmonares.
- *G. sakuranei* in (Gedoelst, 1911). Abcesso frio e ulcerações, Japão.
- *G. subtile* (Blanchard, 1895). Ulcerações cutaneas.
- *G. rotondatum* (Castellani).

NÉOGEOTRICHUM

- *N. pulmoneum* Octavio de Magalhães, 1931. Lesões pulmonares.

Blastomycoses

2.º GRUPO COCCIDIOIDICO

BLASTOMYCOSES — GRUPO COCCIDIOIDICO

- *Coccidioides immitis.*
- *Pseudococcidioides mazzai.*
- *Paracoccidioides brasiliensis.*
- *Rhinosporidium seeberi.*

Blastomycoses

3.º GRUPO CHROMOBLASTOMYCOSE

BLASTOMYCOSES — GRUPO CHROMOBLASTOMYCOSE

- *Trichosporium pedrosoi*
- ou
- *Acrotheca pedrosoi*
- *Phialophora verrucosa.*

Estudaremos em capitulos especiaes cada um dos parasitos que nos interessam particularmente. Antes, porém, diremos algo sobre os productores das *Saccharomycoses.*

Começaremos pelo genero *Saccharomyces ;* ahi encontraremos o *Saccharomyces tumefasciens,* como mais importante, produzindo a blastomycose tumoral. Este germen foi descripto por Curtiss (1895) que o encontrou em um tumor volumoso de aspecto myxomatoso, localisado na parte superior da coxa direita de um individuo. A' excisão do tumor seguiu-se a cura. Do pús foi isolado o germen que se mostrou pathogenico para o rato e camondongo. Esta fórma tumoral é tambem conhecida sob a denominação de *Blastomycose* typo Curtiss.

Depois do genero *Saccharomyces,* vem o *Endomyces* com uma especie de certa importancia : é a *Endomyces vuillemini* Landrieu, 1912, productora da *Estomatite cremosa* conhecida commumente sob a denominação de sapinho, mycose essa tambem produzida pela *Candida albicans.* No Brasil as manifestações clinicas causadas por esses cogumelos não são consideradas como de balstomycose. Segundo a opinião de Ciferri e Redaelli devemos considerar o sapinho como uma fórma de blastomycose, forma essa que estudaremos no capitulo II.

No genero *Debaryomyces* que se segue, nada de importante encontramos. Langeron inclue ahi a especie *D. hudeloi* hoje considerada como *Torulopsis hominis* (Ver mais adiante).

Vem depois o genero *Cryptococcus* ou *Torulopsis* de accordo com Ciferri e Redaelli que a par de grande numero de especies pouco conhecidas, apresenta algumas que merecem ser estudadas, embora não sejam communs entre nós. Queremos nos referir á especie *T. farciminosus* productora de uma epizootia, bastante commum no norte da Africa, frequente na França e Italia, encontrada em varios outros paizes, e, no dizer de Boquet e Negre (10), espalhada pelo mundo todo. E' u'a molestia dos solipedes e apesar dos autores acima citados dizerem estar ella espalhada pelo mundo todo, não nos consta tenha sido encontrada no Brasil.

J. Gomes (11) refere ter observado, clinicamente, um caso do qual obteve cura. Chama a attenção dos veterinarios sobre a molestia que, provavelmente existe em nosso paiz.

A outra especie importante para os paizes europeus é a *Torulopsis hominis* que determina a blastomycose de fócos multiplos ou blastomycose typo Busse-Buschke (Brumpt 12), estudada em em 1894, pela primeira vez por esses autores, na Allemanha.

O germen depois de ser denominado *Saccharomyces* sp. por Busse recebeu de Beurmann e Gougerot o nome de *Atelosaccharomyces Busse-Buschke* ou *Atelosaccharomyces* ou *Debaryomyces Hudeloi,* que passou depois para *Cryptococcus hominis* por proposta de Wuillemin e hoje *Torulopsis hominis* segundo Ciferri e Redaelli.

O caso estudado pelos autores allemães se referia a uma senhora que apresentava varios fócos de infecção, dos quaes foram isola-

dos em culturas, cogumelos de fórma espherica e ovalar com membrana de duplo contorno e grupados em numero variavel em uma substancia homogenea que de certo modo constituia uma capsula. A doente falleceu algum tempo depois, apresentando pela necroscopia lesões generalisadas.

Importante, porém, para o nosso caso é a especie *Torulopsis dermatitidis* productora da chamada blastomycose systemica dos norte-americanos e da qual O. DA FONSECA observou um caso no Brasil.

Estudaremos em um capitulo a parte esta mycose porque se apresenta de algum interesse para o nosso trabalho.

A seguir temos o genero *Candida* que por suas especies : *C. albicans* e *C. butantanensis* merece nos detenhamos um pouco.

Os generos *Blastodendrion*, *Mycorotula*, *Enantiothamnus* e *Geotrichum* são sem interesse pratico para nós brasileiros, por não terem sido observados em nosso paiz. O mesmo não diremos do novo genero *Néogeotrichum* de O. DE MAHALHÃES (9) que merece ser bem estudado e do *Proteomyces* de MOSES e VIANNA.

Depois destas considerações sobre o grupo das fórmas de levedos passaremos aos 2 restantes grupos que constituirão objecto de estudos mais particularisados, pois todas as especies ahi contidas nos interessam.

Resumiremos no quadro abaixo os agentes productores das fórmas brasileiras de blastomycoses.

BLASTOMYCOSES BRASILEIRAS	GRUPO DAS FÓRMAS DE LEVEDOS	*Candida albicans* *Candida butantanensis* *Néogeotrichum pulmoneum* *Torulopsis dermatitidis* *Proteomyces infestans.*
	GRUPO COCCIDIOIDICO	*Coccidioides immitis.* *Pseudococcidioides mazzai* *Paracoccidioides brasiliensis* *Rhinosporidum seeberi*
	GRUPO CHROMOBLASTOMYCOSE	*Trichosporium pedrosoi* ou *Acrotheca pedrosoi.*

CAPITULO II

Candida albicans (Charles Robin, 1853)

Synonymia — *Oidium albicans* — Ch. Robin, 1853.
Syringospora robini — Quinquaud, 1868.
Saccharomyces albicans — Rees, 1877.
Monilia albicans — Zopf, 1890.
Endomyces albicans — Vuillemin, 1898.
Parasaccharomyces harteri — Verdun, 1912.
Candida albicans — Berkhout, 1923.

Morphologia. — Em parasitismo, nas placas retiradas dos pontos affectados a *Candida albicans* se apresenta sob a fórma de filamentos mycelianos cylindricos, septados, simples ou ramificados, medindo 3 a 4 micra de largura e de comprimento mui varaivel. Frequentemente, na extremidade dos filamentos mycelianos ou entre elles, isto é, no proprio filamento encontram-se cellulas esphericas ou ovoides, muito refringentes, medindo de 5 a 7 micra de diametro e que por alguns autores foram considerados como espóros Fig. I.

Essa morphologia varia quando o cogumelo é examinado em culturas. Estas são facilmente obtidas nos diversos meios mycologicos. Em Sabouraud maltose ou glycose rapidamente as culturas se desenvolvem sob a forma de um enducto de coloração esbranquiçada, superficie irregular, pregueada. A cenoura constitue um dos melhores meios, porque já em 48 horas se obtem um optimo desenvolvimento.

Microscopicamente as culturas se apresentam sob dois aspectos mais ou menos distinctos, conforme a composição chimica do meio. O primeiro delles é semelhante ao encontrado nas placas do sapinho; o fungo apresenta-se com uma fórma filamentosa. No segundo typo tem fórma globulosa, assemelha-se a um levedo e sua reproducção se faz por brotamento.

Essas duas fórmas podem no entretanto ser encontradas em uma mesma cultura conforme observação de alguns autores como Roux e Linossier, citados por Brumpt (12).

A fórma filamentosa é mais frequente nos meios liquidos emquanto a globulosa o é nos solidos. Como orgãos de reproducção ou esporos especiaes, apenas são vistos chlamydosporos ou esporos externos, espherícos, apresentando u'a membrana de duplo contorno. Medem geralmente de 10 a 20 micra de diametro.

Vuillemin isolou, uma vez, de um caso de estomatite cremosa, um cogumelo — o *Endomyces vuillemini* — que em cultura produzia ascos verdadeiros que não devem ser confundidos com certas formações observadas nas culturas de *Candida albicans*.

A acção pathogenica do cogumelo que descrevemos se traduz clinicamente pela affecção conhecida por Estomatite cremosa ou "sapinho" como é vulgarmente conhecida. Mais adeante diremos alguma cousa sobre essa molestia.

O poder pathogenico da *Candida albicans* tem constituido objecto de estudo de muitos pesquisadores, que conseguiram reproduzir experimentalmente o sapinho, submettendo animaes de laboratorio a um regimen debilitante e injecção posterior do parasito.

O coelho após receber injecções intravenosas, de cultura, apresenta uma generalisação do fungo, que determina no fim de certo tempo, a morte, precedida geralmente de phenomenos paralyticos. Pela necropsia observam-se pequenos fócos granulosos em diversas visceras. A injecção subcutanea é seguida de abcessos locaes, sem generalização.

Certos autores, CHARRIN e OSTROWSKI (citados por BRUMPT (12)), isolaram das culturas, productos soluveis toxicos. Essa toxina era variavelmente toxica conforme as amostras (ROGER).

Com o envelhecimento as culturas attenuam sua virulencia que pode no entretanto ser reactivada pela passagem em animaes.

CONCETTI e ROGER obtiveram uma antitoxina com propriedades immunisantes (BRUMPT (12)). Do mesmo modo pode-se obter a vaccinação contra esse fungo, pela injecção endovenosa de doses crescentes de culturas.

Estomatite cremosa. Sapinho.

A estomatite cremosa é u'a molestia peculiar á primeira infancia, mormente nos primeiros 3 mezes de vida.

Conhecida já desde muito tempo é, entre nós, vulgarmente denominada *sapinho*. Segundo os autores, o sapinho não constitue uma infecção primaria, mas sim secundaria, só se manifestando em organismos depauperados por outras molestias. Como dissemos, é peculiar á infancia, podendo no entretanto apparecer nos individuos adultos e mesmo nos velhos, o que vem sombrear o prognostico da primitiva molestia. Manifesta-se habitualmente na mucosa buccal mas pode attingir outras tambem.

SYMPTOMATOLOGIA. — O apparecimento do sapinho tem logar principalmente na mucosa buccal que constitue seu ponto de eleição. Caracterisa-se por uma estomatite a principio erythematosa ; a mucosa toma uma coloração vermelha escura, violacea e apresenta-se secca e rugosa. As papillas linguaes tornam-se salientes e a mucosa assume um aspecto que os autores denominam *lingua de gato*. Dois a tres dias mais tarde, sobrevem então um enducto esbranquiçado, que pouco a pouco ganha toda mucosa buccal.

Inicia-se geralmente na lingua, depois alcança as bochechas, lábios, abobada palatina, gengivas, e, si u'a medicação prompta não intervem, estende-se então ao pharynge, esophago, larynge, etc.

Nestes casos, consequencias graves sobrevêm, mormente em se tratando de creanças muito jovens, porque esse enducto determina perturbações para o lado da deglutição, difficultando a passagem do bolo alimentar ou mesmo do leite, no pharynge e esophago, ou então tornando muito difficil os movimentos de sucção e mastigação. Quando perfeitamente desenvolvido, o sapinho apresenta-se como uma crosta ou um enducto membranoso com 1 a 2 millinetros de espessura, de coloração branca suja e depois cinzenta escura. A principio adherente á mucosa esse enducto vae aos poucos se tornando facilmente destacavel ao menor attricto. E' removido, sem difficuldade, por meio de algodão ou linho envolvendo uma haste metallica, de vidro ou o dedo. Destacadas as placas do *sapinho* apparece a mucosa subjacente vermelha e descamada que, com um attricto um pouco mais energico sangra facilmente.

As placas que caem se renovam rapidamente quando o sapinho não é tratado.

Alguns autores têm assignalado a passagem do agente etiologico do sapinho, para a circulação sanguinea, determinando septicemias mortaes.

Esta molestia era outróra mui frequente nas créches onde se observavam verdadeiras epidemias, o que prova ser ella contagiosa. Como com quasi todas as mycoses, não basta, porém, que o cogumelo se ponha em contacto com o organismo humano ou animal ; necessario se faz que esse organismo apresente condições favoraveis ao parasitismo, o que nem sempre é commum. No nosso caso, para que o sapinho se installe é preciso que a reacção do organismo seja acida. Este facto explica a sua frequencia nos recemnascidos que, pelo não funccionamento das glandulas salivares, antes dos 2 mezes de edade, apresentam uma reacção acida da mucosa buccal, facilitando o apparecimento da molestia, desde que uma certa asepsia não seja observada. O sapinho, além disso se manifesta de preferencia nas creanças congenitamente debeis, nas athrepsicas, ou naquellas com gastro-enterites e sobretudo nas que são submettidas a um aleitamento artificial.

Nos adultos o sapinho occorre nos diabeticos ou então em individuos que estão em periodo final de certas molestias cachetisantes como : cancer, tuberculose, etc.

O seu apparecimento vem tornar mais sombrio ainda o prognostico. No decurso de certas molestias pode ainda ser observado o sapinho, como por exemplo : nas infecções graves pneumonicas ou na febre puerperal, febre typhoide, etc.

Anatomia pathologica. — Como já vimos não é só a mucosa buccal que pode ser attingida pelo cogumelo. Tem sido encontrada a *C. albicans* determinando lesões secundarias no esophago,

estomago e intestino. Além disso foi encontrada em cavernas pulmonares, no pús de parotidites, abcessos do seio, cerebro, no baço, bexiga, vagina, etc. Esse germen é frequentemente isolado do anus, vulva, vagina de mulheres cacheticas.

As lesões determinadas são ligeiras ; o parasito apenas se insinua entre as cellulas mais superficiaes, podendo, porém, nos casos graves ulcerar a mucosa e passar assim para a luz dos vasos determinando funestas consequencias..

O diagnostico clinico do sapinho é muito fácil ; nos casos de duvida o microscopio e as culturas o elucidarão promptamente.

Quanto ao prognostico, podemos dizer que depende do estado geral do individuo. Benigno nos casos de uma simples estomatite, ao passo que nos doentes com molestias graves, vem sombrear mais o prognostico já por si triste da enfermidade.

Tratamento. — Desenvolvendo-se, o sapinho ou melhor a *Candida albicans* seu agente etiologico, em meio acido, o tratamento a ser feito será apenas alcalinisar os pontos em que elle se assestou para se ter uma prompta cura.

Friccionando com algodão, gaze ou qualquer panno limpo embebido em aguas mineraes alcalinas, soluções de bicarbonato de sodio a 5 %, agua de calcio, etc., obtem-se o rapido desapparecimento do parasito.

Uma ligeira dieta, supprimindo os assucares e administrando aguas mineraes completam o tratamento local.

CAPITULO III

Candida butantanensis (J. M. Gomes, 1924) (*Berkhout*)

Monilia butantanensis (J. M. Gomes, 1924)

Em 1924, José M. Gomes (13, 14) em São Paulo, estudou um cogumelo que conseguiu isolar do escarro de uma doente com diagnostico clinico de tuberculose.

Classificou o fungo isolado como *Monilia butantanensis* n. sp., embora um anno antes, em 1923, Berkhout tivesse passado para o novo genero *Candida* todas as especies de *Monilias* pathogenicas para o homem e animaes.

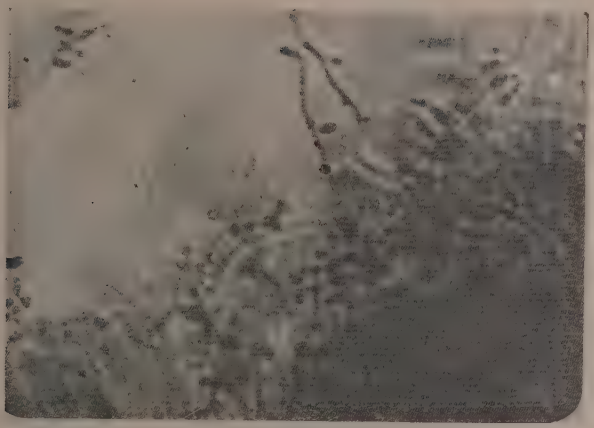


Fig. 1

Candida albicans

em placa retirada da mucosa oral. Original.

Fig. 2

Néogeotrichum pulmoneum

em culturas, segundo O. Magalhães.

Descreveremos o cogumelo tendo por base os estudos feitos por seu descobridor, assim como diremos algo sobre o unico caso clinico observado.

Morphologia do cogumelo. — No escarro onde pela primeira vez foi visto, o fungo se apresentava sob a fórma de elementos arredondados ou ovaes, reproduzindo-se por gemmulação. Mediam essas cellulas de 4 a 6 micra e dispunham-se duas a duas, ou em pequenos grupos e não raro formavam filamentos de 3 a 4 elementos. Corados pelo methodo de Giemsa esses elementos apresentavam membrana de duplo contorno, bem caracteristica.

Nas culturas em meio de Sabouraud maltose, batata e cenoura o fungo cresce bem e as colonias se apresentam como uma pasta branca, molle e luzidia.

Em caldo glycosado fórma deposito no fundo e dá no fim de alguns dias uma membrana na superficie.

Microscopicamente encontra-se o cogumelo sob a fórma de cellulas ovaes reproduzindo-se por gemmulação e apresentando ainda pequenos filamentos mycelianos, aspecto este mais frequente na cenoura.

Propriedades biologicas. — Não tem acção sobre a gelatina nem sobre o sôro coagulado. Cultivado em meio de Gorodkowa o autor não observou formação de ascos. Semeada a amostra em uma serie de assucares e observada durante 30 dias, foram fermentados os seguintes assucares: saccharose, glycose, arabinose, galactose (?) (Gomes – 14), dextrina (?) Gomes – 14), dextrose, maltose, levulose. Os assucares: inulina, lactose e mannita não foram fermentados. Tambem não houve producção de gaz naquelles fermentados.

Pathogenidade. — A inoculação do escarro em cobaya e rato nada produziu. Com culturas, foram inoculados, intraperitonealmente, ratos e coelhos que nada apresentaram.

Os coelhos inoculados endovenosamente morriam no 3.º ou 4.º dia, expellindo espuma sanguinolenta pela bocca e narinas. A necropsia revelava congestão dos pulmões, figado e rins, apresentando-se ainda estes ultimos com um pontilhado branco constituido por pequenos abcessos.

A semeadura do material proveniente do pulmão, baço, rins e figado dava retroculturas.

O fungo não era filtravel e aquecida a cultura a 60°, durante uma hora, perdia o poder infectante para o coelho.

Verificou ainda o autor que na lesão experimental era mais frequente a fórma filamentosa e ramificada, ao passo que no material humano examinado, predominava a fórma de levedo.

Posição systematica. — J. M. Gomes classificou seu cogumelo como *Monilia* nova especie denominando-o *butantanensis*. Pelos estudos de autores modernos as especies pathogenicas do genero *Monilia*, desde 1923, de accordo com Berkhout, passaram a pertencer ao novo genero *Candida*. Assim sendo, deve o fungo descripto por J. M. Gomes como *Monilia butantanensis* ser denominado de *Candida butantanensis* (n. sp.). A molestia por elle determinada foi pelo autor chamada de *Mycose broncho-pulmonar* e pode ser resumida da seguinte maneira :

Mycose broncho-pulmonar por *Candida butantanensis*

Historico. — Até a presente data ha apenas um caso descripto na literatura. Tratava-se de uma moça que, vinda do Rio de Janeiro, tinha o diagnostico clinico de tuberculose com pleurisia. O exame physico da doente demonstrava uma sub-macissez no apice do pulmão direito e derrame na pleura do mesmo lado. Apresentava uma febre irregular entre 38° e 39°. A molestia datava de certo tempo, que a doente não sabia precisar, e o seu emmagrecimento era consideravel. Havia uma expectoração abundante, purulenta e hemoptoica. Como os signaes clinicos de tuberculose fossem bem claros, os exames para a pesquisa do *Mycobacterium tuberculosis*, varias vezes feito, resultaram sempre negativos.

Um novo exame feito pelo autor, foi tambem negativo para o bacillo da peste branca, mas revelou presença de innumeras fórmas de levedo, isoladas ou dispostas em grupos. Além destas encontravam-se outras, filamentosas, esboçando mycelios septados. Esse escarro semeiado deu culturas que se mostraram pathogenicas para coelhos. Verificando tratar-se de molestia de origem mycotica fez o autor tratamento pelo Lipiodol. Pouco depois desappareceu a febre e a doente recuperou as forças e o peso perdidos, curando-se rapidamente.

CAPITULO IV

Néogeotrichum pulmoneum

(O. Magalhães, 1914 - emend. O. Magalhães, 1931)

Synonymia — *Oidium pulmoneum* — (O. Magalhães, 1914)
Oidium brasiliense — (O. Magalhães, 1914).
Monilia brasiliense (Brumpt e Langeron, 1922).

Mycoderma brasiliense — (O. Magalhães, 1923), Bolognese e Chiurco, 1927.
Geotrichum brasiliense — (Ciferri e Redaelli), 1929.
Candida brasiliense — (Waldemar Basgal, 1931)

Historico. — Observado, pela primeira vez em 1912, por O. Magalhães (15, 16, 17, 18), em Bello Horizonte, o *Néogeotrichum pulmoneum* é um cogumelo pathogenico que determina u'a mycose pulmonar, cujos sumptomas clinicos são identicos aos da tuberculose pulmonar.

Os reinterados pedidos, do chefe clinico da enfermaria em que trabalhava, para o encontro do bacillo de Koch, fizeram com que Magalhães repetindo os exames microbiologicos, para a pesquisa de tal germen, pudesse isolar do escarro de um individuo, um cogumelo que se mostrou pathogenico para os animaes de laboratorio. Com o correr dos annos novos casos se juntaram ao primeiro e poude assim o autor citado estabelecer com toda a segurança o papel etiologico de *Néogeotrichum pulmoneum* como productor de uma nova mycose de predilecção accentuada para os pulmões. Da já não pequena contribuição de Magalhães e outros á literatura do *N. pulmoneum* e da molestia de que é agente causal, extrahimos o que vae descripto neste capitulo.

Morphologia. . — Examinaremos o *Néogeotrichum pulmoneum* em parasitismo no homem, estudando-o no escarro, nos tecidos e depois em culturas.

Sob duas fórmas distinctas é encontrado o *Néogeotrichum pulmoneum* no escarro : a fórma de levedura mais commum e a fórma myceliana. No primeiro caso o fungo tem a fórma ovoide, raramente espherica, e bem visivel o duplo contorno da membrana.

Certas fórmas apresentam um aspecto muito interessante, principalmente quando coradas pelo azul de Sahli, por exemplo ; apparecem tendo em torno uma aureola coravel em roxo pallido emquanto a levedura toma intensamente, a coloração azul.

Essas fórmas, segundo Magalhães (16) são pulmonares e expellidas pela tosse.

A ganga que envolve essas cellulas é encontrada nos fócos pulmonares e em certas culturas artificiaes do parasito. Segundo o autor citado, é um producto de secrecção do parasito.

As fórmas mycelianas, de origem bronchica, são raras no escarro mas podem ser ahi encontradas juntamente com as outras, e nada têm de caracteristico.

Nos tecidos. — A pesquisa do cogumelo nos tecidos apresenta uma certa difficuldade, no entretanto, tambem ahi elle se encontra com as duas fórmas observadas no escarro. Em algumas das fórmas mycelianas encontra-se fructificação. Os elementos le-

vediformes apparecem aqui com uma morphologia semelhante á encontrada no meio de Gorodkowa, isto é, cellulas esphericas ou achatadas e reunidas, dando a impressão de um mosaico. Em certos meios ricos, como em pontos dos tecidos onde o cogumelo tenha vencido a resistencia organica, elle apparece com fórmas mais complexas, desde as de levedos até as mycelianas.

Voltaremos ainda a tratar da morphologia do *Néogeotrichum pulmoneum* nos tecidos quando estudarmos as lesões anatomopathologicas.

Culturas. — São obtidas com relativa facilidade, desde que sejam obedecidas certas regras para isolamento de germens do escarro. O meio que melhor se presta para tal fim é o maltosado de Sabouraud ou meio de prova. O fungo ahi se desenvolve facilmente e apparece como uma rede amontoada, coberta de leve pennugem branca, com aspecto de camurça. Humida a principio, a colonia vae se tornando secca, as rugas se accentuam mais e mais. Os pellos e o aspecto avelludado gradativamente vão se tornando dominantes e conferem á cultura uma physionomia inconfundivel.

As rugas são sempre de regularidade manifesta e quando a cultura se acha em balão de Ehrlenmeyer, pode attingir os bordos do frasco.

A batata e cenoura prestam-se bem ao cultivo do fungo e na superficie do caldo, abaixo do estrangulamento dos tubos de Roux, forma-se uma pellicula. A figura II mostra esses varios aspectos.

Magalhães (16) no estudo que ha cerca de vinte annos vem fazendo desse fungo, teve opportunidade de observa-lo em numerosos meios de cultura e verificar as differenças morphologicas apresentadas por seu cogumelo.

Microscopicamente, tambem o fungo se apresenta sob dois aspectos principaes.

As fórmas de levedura, constituidas por cellulas ellipticas, ovaes, polygonaes predominam no inicio da germinação ao passo que as fórmas mycelianas só apparecem mais tarde. As fórmas em levedo apresentam-se, quer adherentes umas ás outras, quer livres. As primeiras abundam nas culturas velhas em Sabouraud maltose ou no meio de Gorodkowa. São esphericas, 5 a 6 micra, com duplo contorno e uma orla levemente coravel. As fórmas livres, têm o aspecto classico das leveduras, são ellipticas, alongadas, ovoides e medem geralmente 3 micra, podendo porém alcançar até 6 e 8 principalmente em culturas velhas ou na agua dos tubos de cenoura ou batata.

A reproducção se faz por gemmulação, embora em certos casos Magalhães tenha podido observar o apparecimento de um septo entre a cellula mater e o elemento em formação.

Fórma myceliana. — Esta fórma é encontrada principalmente nas culturas em batata e cenoura e tambem é variavel. Os mycelios

que ahi se encontram vão de 3 a 6 micra, conforme a edade, havendo outros mais finos e longos. O autor descreve, nas culturas, a formação dos endoconidios ovoides ou rectangulares. Observou ainda o apparecimento de cellulas grandes, de paredes espessas, verdadeiras fórmas de resistencia que denominou "Cellulas de resistencia".

Essas cellulas, depois de espessada a membrana, fragmentam o protoplasma e nucleo. A principio as divisões internas são pouco visiveis, depois apparecem, nitidamente, fórmas bacillares no interior desses "kystos especiaes". Mais tarde elles se rompem e os elementos bacilliformes, verdadeiros "cogumelos filhos" recomeçam o cyclo do parasito. (MAGALHÃES).

A presença destas cellulas, ao lado de varias propriedades morphologicas, permittiu á MAGALHÃES (18), estabelecer o novo genero *Néogeotrichum* para o seu fungo.

PROPRIEDADES BIOLOGICAS.

Leite — Coagula a partir do 6.° dia, tornando a coagulação massiça em 12 a 14 dias, sem alteração de côr.

Gelatina. — E' liquifeita entre o 12.° e 14.° dia com formação de espessa pellicula parda escura, na superficie.

Assucares. — De accordo com as observações de MAGALHÃES (16) fermenta os seguintes assucares, sem producção de gazes : saccharose, galactose, nutrose, mannita, levulose, raffinose e dextrina.

Os meios de Bassickon I e II são tambem fermentados ; o primeiro sem gazes, sendo no 2.° variavel a sua formação.

PATHOGENIDADE. — E' extremamente pathogenico para os animaes de laboratorio, mormente para os ratos, camondongos, cobayas, coelhos, e macacos que, inoculados por qualquer via succumbem num lapso de tempo que oscilla entre 22 horas e 15 mezes e 3 dias, segundo MAGALHÃES (17). Esse autor acompanhou, durante 1 anno e 80 dias, a molestia em um coelho emquanto outro morreu em 5 dias.

Quasi como regra o cogumelo se assesta nos pulmões, qualquer que seja a via de sua introducção. As culturas mais recentes (2 mezes) são muito mais virulentsa que as de mais edade. Quando tratarmos da anatomia pathologica voltaremos a fazer mais algumas considerações a respeito da pathogenidade.

POSIÇÃO SYSTEMATICA. — Collocado por MAGALHÃES (em 1914) no genero *Oidium* especie *pulmoneum* foi depois pelo mesmo, em 1914, considerado como *Oidium brasiliense.* Tendo o genero *Oidium* sido substituido pelo genero *Geotrichum* ficou o germen com a denominação de *Geotrichum brasiliense* e não *Candida bra-*

brasiliense como se encontra na these de doutoramento de W. Basgal (20). Magalhães verificando, porém, não pertencer o seu fungo ao genero *Geotrichum* creou-lhe o novo genero *Néogeotrichum* e revalidou a especie *pulmoneum*, passando assim a ser considerado hoje como *Néogeotrichum pulmoneum* (O. Magalhães, 1914), emend. O. Magalhães, 1931).

Mycose pulmonar pelo *Néogeotrichum pulmoneum*

A mycose pulmonar pelo *Néogeotrichum pulmoneum*, como dissemos ha pouco, foi estudada, pela primeira vez, em 1912 por O. Magalhães em Bello Horizonte. Dahi por diante os casos foram se succedendo e permittindo ao seu descobridor extender suas observações até conseguir completar e fechar o cyclo de Pasteur. A mycose que já determinou algumas dezenas de casos em Bello Horizonte, tem proporcionado á litteratura indigena, além dos trabalhos de Magalhães, outros de merecido valor como os de Samuel e Marcello Libano, Mario Costa, etc.

Outros casos foram já observados no Rio de Janeiro e Rio Grande do Sul.

Manifestações clinicas. — O quadro clinico da mycose pulmonar pelo *N. pulmoneum* é identico ao da tuberculose, resultanto provavelmente desse facto não serem mais numerosos os seus casos. De accordo com as observações dos autores que a tem estudado, duas são as modalidades clinicas que podem ser subdi vididas em typos conforme o quadro abaixo :

MYCOSE PULMONAR PELO *N. PULMONEUM*
- 1.º — Aguda.
  - *a*) congestiva
  - *b*) destructiva.
- 2.º — Chronica
  - *a*) pleuro-pulmonar congestivo
  - *b*) pleuro-pulmonar destructivo
  - *c*) broncho-pulmonar.

Esses typos ainda poderiam ser accrescidos de mais um denominado "Cachexia oidiomycotica" ou melhor diriamos "Cachexia néogeotrica".

1.º) Fórma aguda. — Inicialmente se assemelha a qualquer outra molestia aguda : o doente sente uma depressão, uma prostração e a febre sobe muito para cahir depois e se manter irregular durante certo tempo. As serosas atacadas reagem variavelmente e o pulmão ora mantem-se macisso e impenetravel até o fim, ora ha amollecimento de seu parenchyma e formação de cavernas. A tosse que não falta, se faz acompanhar de expectoração côr de

tijolo e menos viscosa que a dos pneumonicos. O estado geral se modifica, o individuo se apresenta pallido, emmagrecido, sem forças, com a pelle secca e escaldante, atacado por tosse incessante. Apparecem signaes de collecção liquida, variavel com o individuo.

A lingua é saburrosa, ha perda de appetite, diarrhéa e temperatura axillar de 39° a 40°. Além destes symptomas podem apparecer signaes physicos de cavernas pulmonares. O doente não tem propriamente hemoptyses ; o pulso é pequeno e rapido.

O figado pode se apresentar congestionado, ultrapassar o rebordo costal, porém, o baço raramente augmenta de volume.

Os suores nocturnos faltam, ha uma nephrite persistente, derrames em outras serosas e se a medicação iodetada não intervier a tempo, a morte sobrevem dentro de prazo relativamente curto. Esta fórma pode durar de 30 a 50 dias.

2.°) Fórmas chronicas — *a*) Caracterisam-se sobretudo pelas hemoptyses, que, porém, não são violentas ; são emissões brandas, sanguineas.

Além desse facto ha serosite como na fórma aguda, de regra, porém, o derrame se faz em uma só serosa. A' ausculta revela ausencia de fremito-thoraco-vocal, silencio respiratorio, notam-se estertores crepitantes, bronchicos e humidos. A percussão denota sub-massicez.

O halito é fetido, o doente muito emmagrecido apresenta -se pallido e com temperatura axillar de 37° e pouco. O appetite pode estar conservado. Com o progredir da molestia os symptomas geraes se aggravam e os pulmões continuam hepatisados até o exito lethal.

b) A segunda phase, a pleuro-pulmonar destructiva se caracterisa pelos signaes completos das cavernas pulmonares. A temperatura é irregular e oscilla entre 36° e 39°, facto que constitue uma caracteristica clinica. Tambem não são aqui observados os suores nocturnos.

Esta phase da molestia é seguida de cachexia e morte, se o tratamento não é instituido em tempo.

Quando a cachexia se installa o paciente se apresenta com profunda asthenia, rubor nas faces, abundantissima expectoração hemoptoica. O derrame das serosas se torna volumoso, ha congestão manifesta do baço e figado, edemas e albuminurias, diarrhéas, torpor cerebral sobrevindo lentamente a morte.

c) a fórma broncho-pulmonar differe das precedentes porque os phenomenos pulmonares dominam o quadro morbido. O estado geral é mais ou menos bom, não ha febre, apenas ligeiras perturbações do fremito e sonoridade pulmonares. A tosse é acompanhada de expectoração mucosa, muco-purulenta ou hemoptoica. Não se verificam os ataques ás serosas e os doentes são muito pallidos, de accordo com a percentagem baixa de hemoglobina.

Anatomia pathologica — As lesões anatomo-pathologicas foram carinhosamente estudadas por Magalhães (17), no homem e nos animaes experimentalmente infectados. Resumiremos a seguir as principaes lesões observadas por esse autor, nos differentes orgãos, onde foi encontrado o *Néogeotrichum pulmoneum.*

Coração e vasos. — O fungo determina, no coração, uma myocardite com dois aspectos distinctos: 1.º) Myocardite diffusa. 2.º) Myocardite nodular e parenchymatosa. No primeiro caso o cogumelo se encontra espalhado pelo tecido cardiaco, emquanto no segundo se apresenta nos nodulos, que são verdadeiros micro-abcessos, esparsos no parenchyma cardiaco, com necrose das fibras cardiacas no meio de leucocytos polylobados e hematias. O parasito pode penetrar na fibra cardiaca e recalcar o nucleo para a peripheria. Em certos pontos o fungo tem aspecto de pseudo-mycelio, geralmente, porém, é encontrado como levedura.

Em casos não raros pode invadir a parede dos vasos que se apresentam turgidos, com a parede dilatada ou não e algumas vezes com peri-infiltração.

Pulmões. — Constituem, como vimos, os orgãos de predilecção do fungo, e as lesões ahi verificadas variam com o tempo de duração da molestia. Ellas podem ser divididas da seguinte maneira:

LESÕES PULMONARES
- *A*) Mortes ràpidas.
- *B*) Casos sub-agudos e chronicos.
  - 1.º – Pneumonia simples
    - Intersticial
    - Alveolar cellulo-fibrinosa
  - 2.º – Pneumonia com nodulos caracteristicos

No caso de mortes rapidas as lesões são incipientes, apenas edema, pequeno derrame em alguns alveolos. Vasos turgidos cheios de sangue e o parasito é encontrado no meio dos alveolos lesados. A cultura do cogumelo é obtida facilmente nestes casos.

A pneumonia simples intersticial lembra a estreptococcica ou influenzal e se caracteriza pela relativa liberdade dos alveolos, isto é, ausencia de cellulas de qualquer especie.

No typo alveolar-cellulo-fibrinoso, ha edema, derrame alveolar cellulo-fibrinoso, leucocytos, hematias, cellulas epitheliaes e parasitos. A's vezes apparece, porém, uma alveolite hemorrhagica ou melhor uma "Pneumonia hemorrhagica" de Schutzenberger (Magalhães – 17).

Na pneumonia com nodulos (Fig. III) nota-se que esses nodulos são constituidos por uma colonia de parasitos no centro, tendo em volta tecido necrosado, cellulas irreconheciveis. Uma vez eliminado esse tecido fica constituida uma caverna. Por fóra dessa zona encontra-se a trama de leucocytos-polymorpho-nucleares. No limite externo dessa zona, a barreira do tecido conjunctivo inflam-

matorio, onde são vistas cellulas de typo epitheloide. Num limite mais externo a reacção polymorpho cellular. Misturados a esses fócos ou distribuidas em lençol encontram-se hematias.

Observa-se ainda um edema intenso.

Rins. — As lesões renaes como as pulmonares variam com a edade da infecção. Nas fórmas sub-agudas (22 horas), observam-se lesões congestivas discretas, disseminadas ; em um ou outro ponto derrame fibrinoso. Como para o pulmão, as retro-culturas são puras logo de inicio. Apenas são encontradas nestes casos as chamadas fórmas de invasão do fungo — fórmas cocco-bacillares. Dois typos de lesões principaes são observadas nos casos agudos e chronicos. Um primeiro, de lesões generalisadas, com nephrite diffusa, tubular, glomerular ou mixta e não raro hemorrhagia, com ou sem edema. Não ha lesões de fóco. O parasito nos rins é de extrema variabilidade de fórmas, principalmente anomalas.

O segundo, caracterisa-se pelas lesões focaes, nodulares e differentes daquellas dos pulmões. No rim os micro-abcessos são acompanhados por uma nephrite intersticial diffusa e até hemorrhagica.

Capsulas supra-renaes. — Poucas vezes são attingidas e quando isto succede a lesão é tambem de 2 typos : um congestivo com pequenos fócos hemorrhagicos disseminados e outro de micro-abcessos constituidos por leucocytos polymorpho-nucleares. No primeiro pullulam as fórmas minimas do fungo (bacillares e mycelianas). No segundo typo o parasito bem mais raro, é encontrado com sua fórma classica, levedura.

Baço. — O quadro anatomo-pathologico differe um pouco dos demais orgãos. Não ha formação de micro-abcessos nas observa-se uma atrophia do tecido lymphogenetico. O que mais desperta a attenção é a hemorrhagia intensa, em forma de lençol e que muitas vezes substitue o parenchyma esplenico.

O isolamento do cogumelo é facil por ser elle abundante nesse orgão. E' encontrado sob a fórma de bacillos, coccos e "navette".

Ganglios. — Além de uma hyperplasia lymphoide pouca cousa apresentam de apreciavel. Hemorrhagias mais ou menos extensas podem ser verificadas. Tambem aqui o fungo é encontrado com suas fórmas anomalas e suas culturas são facilmente obtidas.

Pancreas. — A localisação do *N. pulmoneum* neste orgão não é frequente. Quando elle ahi se assesta determina o apparecimento de micro-abcessos, constituidos, ora por polymorpho nucleares, ora por estes mais alguns mononucleares.

No tecido nobre do orgão encontram-se fócos de necrose, não havendo aqui como no pulmão uma divisão em zonas, nem o apparecimento de gigantocytos nem cellulas epitheloides.

O parasito é tambem visto com suas formas anomalas.

Thyreoide. — Lesões puramente congestivas com derrames mais ou menos extensos é o que se verifica nas thyreoides.

Figado. — Neste orgão, como em outros já estudados, domina a congestão, que pode ter como consequencia, necroses consideraveis. Ha, tambem, aqui lesões generalisadas e em fócos, com formação de nodulos. As primeiras, são lesões congestivas, não raro de larga extensão, formando hemorrhagias em lençol. Os capillares, turgidos, cheios de sangue comprimem e adelgaçam as trabeculas hepaticas. Abundam as cellulas pigmentophilas.

Esses capillares frequentemente se rompem e determinam as hemorrhagias. As lesões nodulares, do segundo typo, são mais communs nos casos chronicos. Em certos nodulos verifica-se uma tal predominancia de hematias que ellas dominam completamente o campo. De permeio a ellas encontra-se o fungo com variada morphologia. Nos casos de congestão menos intensa dominam os leucocytos polymorpho-nucleares. Ao lado de fócos hemorrhagicos encontram-se outros de necrose.

Facto importante que merece ser referido é o dos derrames que podem ser pericardicos, peritoneaes e pleuraes. Esses derrames são constituidos ora por liquido limpido seroso, ora vermelho, hemorrhagico. Ambos com abundantes fórmas do fungo.

Para terminar a questão da anatomia pathologica achamos de interesse reproduzir um quadro, de O. Magalhães (17), das formas do parasito encontradas nos tecidos.

FORMAS DO *N. PULMONEUM* ENCONTRADAS NOS TECIDOS

- *A*) Anomala
  - Minimas ou de invasão . . { coccos, bacillos, navette.
  - Volumosas ou de resistencia { mosaico, leveduras, especiaes.
- *B*) Classicas { Leveduras, Mycelianas.

Diagnostico. — A extrema semelhança clinica com a tuberculose torna o diagnostico de ambas as molestias possivel sómente pelo encontro do parasito. O laboratorio, por um exame de escarro, poderá estabelecer o diagnostico de mycose pulmonar, reservando-se o analysta, a declarar qual o fungo causador da mycose sómente depois de seu isolamento em culturas e de verificadas suas propriedades morphologicas e biologicas. Em auxilio do clinico vem ainda algumas reacções como a intradermo reacção para o *Néogeotrichum pulmoneum* e a reacção de Bordet e Gengou ou fixação do complemento.

Prognostico. — Como em muitas outras molestias o prognostico depende do diagnostico e quanto mais cedo for este firmado tanto mais favoravel será aquelle. Na mycose por *Néogeotrichum pulmoneum* uma vez o diagnostico estabelecido e instituido o tratamento immediato, a cura será quasi certa.

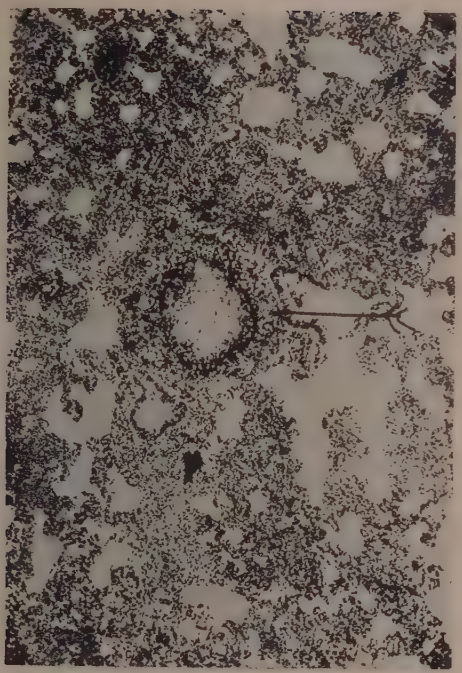


Fig. 3

Néogeotrichum pulmoneum

Pulmão de coelho, com nodulo, segundo O. Magalhães.

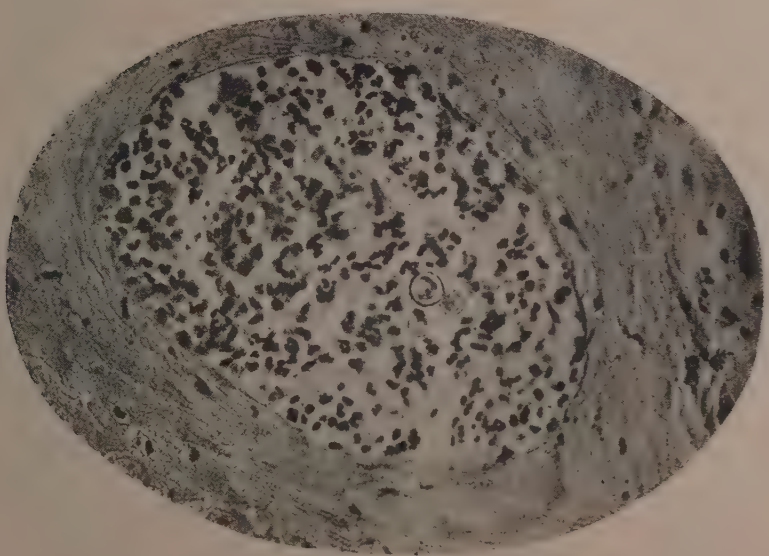


Fig. 4

Torulopsis dermatitidis.

Microabcesso com parasito em brotamento, segundo Gilchrist.

Tratamento. — A grande experiencia clinica dos observadores desta mycose permittiu-lhes estabelecer como doses para um tratamento seguro e efficaz a dosagem de 8 a 12 grs., diariamente, de iodeto de potassio. Neste particular devem ser tacteadas as sensibilidades individuaes, afim de evitar accidentes. O iodeto de sodio pode tambem ser administrado por via venosa, com resultados tão bons quanto os do iodeto de potassio. Poucos dias após o inicio do tratamento, as melhores do paciente são sensiveis e a cura sobrevem em prazo que varia com o estado geral do individuo atacado.

CAPITULO V

Torulopsis dermatitidis (Gilchrist e Stockes, 1898 - emend. Ciferri e Redaelli, 1929)

Synonymia — *Blastomyces desmatitidis* — Gilchrist e Stokes, 1898.
Oidium dermatitidis — Ricketts.
Cryptococcus gilchristi — Vuillemin, 1901.
Mycoderma gilchristi — Jannin, 1913.
Cryptococcus dermatitidis — Castelani, 1919.
Mycoderma dermatitidis.

Historico. — Gilchrist (21) fez, em Junho de 1894, á Sociedade Americana de Dermatologia, reunida em Washington, uma primeira communicação sobre um novo organismo que vinha de observar, em um individuo sob os cuidados do Dr. Durhing, de Philadelphia. O caso havia sido diagnosticado clinicamente como escrofuloderma chronico, sendo uma parte do tecido lesado retirada para pesquisa do *Mycobacterium tuberculosis*. Esse germen não foi encontrado nos córtes histologicos, mas sim, certas formações que não foram convenientemente estudadas. O doente foi operado e as lesões removidas, o que impossibilitou a tentativa de culturas e inoculações.

Trez mezes após a sua primeira communicação, diz Gilchrist, appareceu a de Otto Busse, descrevendo um parasito apparentemente semelhante ao seu. Na communicação á Sociedade de Dermatologia, Gilchrist manifestou a opinião de que o parasito encontrado em seu caso era mais de origem vegetal que animal.

Exames posteriores levaram-no a conclusão que se tratava de um germen que podia ser classificado com blastomyceto.

Pouco depois dessa primeira communicação, GILCHRIST e STOKES estudam um novo caso e conseguem isolar um fungo que denominam *Blastomyces dermatitidis*. Confirmada a natureza vegetal do agente etiologico da molestia, não tardaram a se reunir aos primeiros casos numerosos outros.

Recebeu a entidade morbida, determinada pelo *Torulopsis dermatitidis*, entre outras denominações as de : molestia de GILCHRIST e blastomycose systemica. E' bastante frequente nos Estados Unidos onde se eleva a muitas dezenas o numero de casos já observados.

A designação geral de blastomycose, tem trazido uma certa confusão á litteratura, mórmente no Brasil onde os autores se referem a casos de blastomycoses produzidos pelo *Coccidioides immitis* ou melhor diremos pelo *Paracoccidioides brasiliensis*. No trabalho de O. DA FONSECA (2) encontrámos as denominações : *Zymonematose brasileira* e *Zymonematose oropharyngeana do Brasil*, figurando na synonymia quer da Molestia de Gilchrist que agora estudamos, quer na do Granuloma coccidioidico. São ellas, como sabemos, duas entidades morbidas distinctas entre si e raras entre nós, pois a segunda acreditamos não tenha sido observada no Brasil, embora, como dissemos, os casos brasileiros tenham sido descriptos com essa denominação.

Da molestia de Gilchrist só conhecemos, na litteratura indigena, a observação de O. da FONSECA e AREA LEÃO (22 e 23) de um caso occorrido no Rio de Janeiro.

Na Republica Argentina a mycose determinada pelo *Torulopsis dermatitidis* já tem sido observada. EDUARDO CASTERAN (24), entre outros autores, della refere dois casos, com localisação laryngéa, produzidos pelo fungo que estudamos.

MORPHOLOGIA. — Como para os demais fungos estudaremos o *Torulopsis dermatitidis* em parasitismo, isto é, dos tecidos, e, em culturas. Nos tecidos, sua morphologia é typica e seu modo de reproducção permitte afastar qualquer confusão com o *Coccidioides immitis*.

Elle se apresenta como cellulas espherica ou ovoides, com membrana de duplo contorno. São elementos refringentes com vacuolos e protoplasma granuloso. Suas dimensões são menores que as do *C. immitis* pois as maiores fórmas alcançam cerca de 20 micra.

Geralmente medem 8 a 12 micra e sua reproducção se faz por gemmulação, encontrando-se frequentemente duas cellulas, uma maior e outra menor reunidas, provindo esta daquella. Não raro se pode mesmo encontrar reunidos em cadeias 3, 4 ou mais elementos. Essa maneira de reproducção permitte, como dissemos, differençar o parasito da blastomycose systemica ou da Molestia de Gilchrist, do productor do Granuloma coccidioidico.

WADE (25) no estudo sobre o *Torulopsis dermatitidis* diz que elle se reproduz nos tecidos sempre por gemmulação e nunca por endoesporulação, o contrario se observando com o *Coccidioides immitis*.

Embora este facto tenha sido assignalado entre nós por Pedroso (26) desde 1919, os nossos observadores inclusive o proprio Pedroso consideravam o *Coccidioides immitis* como agente da fórma brasileira de blastomycose.

Outros autores, no entretanto, como Le Count e Myers, Wade e Bed, citados por Michelson (27), referem ter encontrado pequenas formações no interior do fungo, em parasitismo, nos tecidos e, que foram por elles consideradas como endoesporos. Vimos, porém, que Wade (25) estabelece, claramente, como distincção entre os 2 fungos o modo de reproducção nos tecidos.

Em sua 4.ª conclusão Michelson (27) diz que a endoesporulação embora occorrendo nos tecidos e nas culturas é sem importancia para o cyclo vital do *Torulopsis dermatitidis.*

Culturas. — No estudo de suas culturas, Michelson (27) refere os tres typos observados por Ricketts e denominados : 1.°) levediforme ; 2.°) oidico ; 3.°) hyphomycetoide. Outros autores acham, porém, que esses typos constituem unicamente modificações biologicas de um mesmo organismo. Depois de estudos cuidadosos, Michelson conclue dizendo que : as condições desfavoraveis de meios, produzidas pelas drogas, corantes, bile e temperaturas elevadas, concentracção do agente deleterio e tambem condições individuaes, determinam a mudança da cultura do typo levedo para o oidico. Na 3.ª conclusão diz ainda que o aspecto de levedo é uma fórma de resistencia do germen, emquanto o crescimento aereo (filamentoso) é saprophytico. Geralmente, porém, descrevem os autores 2 typos ou aspectos principaes de culturas : um, em que as colonias são humidas, pastosas com coloração acastanhada ou branca suja, rugosas, adherentes ao substractum e outro de colonias seccas, brancas, recobertas por hyphas acinzentadas. O inicio de desenvolvimento é rapido, entre 2 e 10 dias, cresce com relativa rapidez e em qualquer meio de cultura, mesmo nos mais simples. Até o momento presente não se determinou exactamente qual a temperatura optima para seu crescimento.

O *Torulopsis dermatitidis* acha-se largamente distribuido na natureza. Stober, citado por Michelson (27) encontrou e isolou esse fungo de detrictos vegetaes e dos excretas de individuos com blastomycose.

Pathogenia. — A experimentação em animaes de laboratorio tem mostrado que esse cogumelo é pathogenico para quasi todos elles e que as cobayas quando inoculadas por via peritoneal, apresentam geralmente uma orchite blastomycetica e não raro generalisação da molestia.

Blastomycose de Gilchrist

Synonymia. — *Blastomycose, dermatite blastomycetica, molestia de Chicago, Blastomycose systemica, molestia de Gilchrist,* etc.

E' u'a molestia observada nos Estados Unidos, principalmente na zona de Chicago ; descripta pela primeira vez por Gilchrist razão porque é tambem conhecida como molestia ou blastomycose de Gilchrist. Fóra desse paiz já foi ella observada numerosas vezes, assim no Canadá, Porto Rico, segundo Frederick Lord (28), Argentina e Brasil.

Manifestações clinicas. — A blastomycose é molestia que ataca indistinctamente os individuos, não escolhe raça, sexo, nem edade, mas parece ter certa predilecção pelos individuos que labutam em contacto mais directo com a natureza.

Dois typos clinicos são descriptos para a molestia de Gilchrist a saber : a dermatite blastomycetica ou blastomycose cutanea e a blastomycose systemica ou generalisada.

Dermatite blastomycetica. — Mais frequente que a fórma interna ou generalisada é, porém, mais benigna e susceptivel de cura.

Frequentemente porém, após uma dermatite blastomycetica, o individuo apresenta uma generalisação da molestia e a morte sobrevem rapidamente.

Não raro as lesões cutaneas succedem a um traumatismo. Podem apparecer em qualquer parte do organismo, mas de preferencia naquellas descobertas. As lesões cutaneas se caracterisam clinicamente como ulcerações ou abcessos. Podem apparecer lesões multiplas ou apenas uma ; suas dimensões são muito variaveis assim como o contorno que pode ser ovalar ou irregular. O fundo é geralmente elevado, granuloso e muitas vezes papillomatoso, outras vezes escamoso. O tecido visinho pode se apresentar infiltrado e avermelhado, com pequenos abcessos miliares, semelhantes a acnes, e, de regra, ricos em parasitos.

Essas lesões são geralmente cercadas por uma aureola inflammatoria e não raro por uma zona edemaciada. Essas ulcerações, que sangram facilmente, são cobertas por uma secreção purulenta que determina frequentemente crostas espessas. Quando localisadas proximo aos orificios naturaes, como bocca e narinas, podem facilmente invadir as mucosas.

Inicialmente apparece na pelle sã, uma papula que pustulisa logo depois, outras vezes é um nodulo sub-cutaneo que abceda e mais tarde se ulcera. Essas lesões que são curaveis pelo tratamento, deixam depois cicatrizes retracteis e apigmentadas. Não raro são lesões profundas que facilmente attingem os ossos.

Blastomycose systemica. — As lesões cutaneas constituem muitas vezes a primeira phase da blastomycose systemica, podemos dizer a porta de entrada do parasito no organismo. Por blastomycose systemica entendem os autores, aquella fórma da molestia em que as lesões affectam concomitantemente numerosos orgãos, sendo os pulmões um dos mais frequentes. Estes orgãos podem ainda ser unicamente os atacados e temos então a chamada blastomycose pulmonar primaria. O fungo depois se dissemina e surgem então as lesões generalizadas, onde os ossos constituem tambem um dos pontos de predilecção do parasito.

Geralmente quando o germen já se disseminou pelo organismo e varios são os orgãos attingidos, variavel é tambem a symptomatologia e difficil o diagnostico clinico, sendo frequentemente as lesões osseas ou pulmonares consideradas como de tuberculose. E' pelo exame microscopico do material, pús, escarro, etc., que elle é feito com segurança. Em quasi todos os orgãos da economia tem sido encontrado o parasito. Merecem, porém, algumas considerações, as lesões pulmonares principalmente pela semelhança grande com a tuberculose e mais ainda pela sua larga frequencia.

As lesões pulmonares, podem ser consideradas, primitivas e secundarias. No primeiro caso ellas se verificam antes de qualquer outra manifestação e segundo autorisados autores ellas são a consequencia da inhalação de poeiras que levam em suspensão o fungo.

Os symptomas iniciaes nestes casos geralmente são: dores e oppressão do thorax, signaes esses seguidos muito brevemente de tosse e expectoração mucopurulenta ou sanguinolenta. Suores nocturnos, enfraquecimento, perda de peso e febre são outros tantos symptomas que geralmente nunca faltam. Como signaes physicos, encontram-se: macissez, estertores, diminuição do murmurio, etc., emfim um quadro que permitte ao clinico fazer o diagnostico de tuberculose pulmonar.

O exame do escarro, porém, vem revelar a presença do fungo e mudar assim o diagnostico, cuja confirmação muitas vezes é feita pela necroscopia.

No caso de lesões pulmonares secundarias, o diagnostico será facilitado pelo exame previo do material da lesão primitiva (geralmente cutanea).

Essas lesões pulmonares podem evolver rapidamente e levar o doente á morte ou podem tambem regredir, antes de haver a generalização e neste caso se verificará uma cura clinica. A este respeito Medlar (28) refere dois casos clinicos muito interessantes: o primeiro levando rapidamente o doente á morte com lesões generalisadas, verificadas pela autopsia e o segundo, no qual foram encontradas lesões pulmonares blastomyceticas antigas, em um doente que succumbira a uma lesão cradiaca.

Não raro ainda mais se complica o diagnostico e isto se verifica quando ha associação de blastomycose pulmonar e tuberculose.

Anatomia Pathologica. — As lesões anatomo-pathologicas, quer macroscopicas quer microscopicas são muito semelhantes ás de tuberculose, apenas a presença do fungo permitte o diagnostico em certos casos.

As lesões cutaneas microscopicas revelam, na epiderme, uma grande irregularidade das papillas que se apresentam hypertrophiadas. Na camada mucosa encontram-se numerosos microabcessos de tamanhos varios, alguns visiveis a olho nú e constituidos por lymphocytos, cellulas epitheliaes descamadas e principalmente polynucleares. No derma, encontram-se tambem abcessos miliares, além de tecido de granulação, cellulas endothe.iaes, proliferantes, polymorphonucleares, detrictos cellulares e numerosas cellulas gigantes, dentro e fóra dos microabcessos. Esses gigantocytos geralmente têm phagocytados, varios parasitos.

Os ganglios lymphaticos proximos ás regiões lesadas apresentam-se frequentemente attingidos pelo processo, são augmentados de volume e não raro suppurados. Microscopicamente, a estructura normal se apresenta alterada, apparecem numerosas cellulas gigantes com ou sem parasitos.

Como ha pouco dissemos, os orgãos mais frequentemente attingidos são os pulmões.

As lesões macroscopicas são variaveis consoante a edade e talvez as condições dos pacientes. Encontram-se principalmente lesões miliares, microscopicamente semelhantes ás tuberculosas, dellas differindo no entretanto pela presença do cogumelo, o *Torulopsis dermatitidis.*

Nas pleuras não raro ha derrames e mesmo adherencias fibrinosas.

O peritoneo tambem em certos casos apresenta lesões nodulares, arredondadas e na cavidade abdominal ha frequentes derrames e adherencias peritoneaes. Já dissemos que todos os orgãos da economia têm sido encontrados lesados, constituindo, porém, os ossos, depois dos pulmões um dos pontos de maior predilecção, sendo indistinctamente lesados tanto os ossos longos como os chatos. Lesões bastante encontradiças são as do apparelho genito-urinario. Brandsford, Cerrol e Stryker (29) referem um caso de lesões da prostata e epididymo e citam varios outros recentemente observados nesse apparelho.

Diagnostico e prognostico. — O diagnostico da blastomycose depende principalmente do laboratorio que demonstrará a presença do parasito nas lesões.

Uma vez diagnosticado e identificado, o prognostico variará de accordo com os pontos do organismo atacado. Nas lesões cutaneas sem compromettimento de orgãos internos, o prognostico é relativamente favoravel desde que o tratamento iodado intensivo seja instituido. Na forma systemica já o prognostico é mais reservado, tendo sido no entretanto observados casos de cura.

Tratamento. — O iodureto de potassio em altas doses tem produzido resultados muito satisfactorios no tratamento da blastomycose por *Torulopsis dermatitidis*. Além desse medicamento, notavel tambem é a acção dos raios X, principalmente associados a outros tratamentos.

O mercuriochromo, o sulfato de cobre e uma série de outros medicamentos têm sido tentados com resultados variaveis. A cirurgia tem sido efficaz em certos casos de lesões cutaneas, se bem que algumas vezes tenha provocado a disseminação do parasito

---

CAPITULO VI

Proteomyces infestans (Moses e Vianna, 1913)

Synonymia — *Mycoderma infestans.*

O *Proteomyces infestans* foi encontrado pela primeira vez por Moses e Vianna (30) em 1911, produzindo uma mycose, considerada como nova por esses autores.

O estudo morphologico do fungo cuidadosamente feito por esses pesquisadores foi ultimamente revisto por Ciferri (7) que definiu sua posição systematica.

Morphologia. — Estudaremos o parasito nos tecidos humanos e animaes e depois passaremos em revista seu aspecto cultural, de accordo com a descripção original de Moses e Vianna (30), ampliada pela de Ciferri (7).

Das lesões humanas e animaes foram feitos esfregaços, corados depois por differentes methodos. Verificaram os autores que o fungo se apresentava nas lesões humanas sob a fórma de bastonetes curtos ou compridos, não raro dicotomisados. O protoplasma, pelo methodo de Giemsa, corava-se em azul claro com granulações de chromatina intensamente coradas em vermelho. O numero dessas granulações era muito variavel, ora muito numerosas, ora duas apenas e situadas nos polos do bastonete. Pela hematoxylina ferrica verificaram os observadores patricios a presença de elementos dispostos em cadeias com massas chromaticas grandes, occupando muitas vezes toda a extensão do segmento.

Nos esfregaços de pús, dos abcessos corados pelo Giemsa, o fungo era encontrado sob a fórma de longos filamentos mycelianos sep-

tados e corados em azul, com pontos diversos de chromatina esparsos pelo protoplasma. Esses filamentos mycelianos são ramificados, iniciando-se uma ramificação pelo apparecimento de um broto arredondado. Fig. V, 1. —Nos animaes inoculados a morphologia do cogumelo é mais ou menos identica á observada no homem, apenas referem os autores como facto interessante a presença de filamentos com uma particular distribuição da chromatina que lhes permittiu poder concluir serem esses elementos constituidos por cellulas com a chromatina sob fórma de granulações localisadas nos polos, tal como haviam verificado no material humano.

Culturas. — De apparecimento lento, cerca de 20 dias,quando provenientes de material humano ou animal, crescem depois facilmente pelas successivas passagens nos meios de cultura.

Macroscopicamente em Sabouraud maltose, a cultura, quando bem desenvolvida, tem uma côr havana clara, é elevada, de contorno redondo e aspecto cerebriforme. Forma-se depois uma zona peripherica larga com sulcos e elevações mais ou menos profundos. Com o envelhecimento apparece um enducto branco, mais ou menos continuo, cobrindo a zona mais peripherica e attingindo tambem algumas circumvoluções da parte central. Esse é o aspecto typico, quando desenvolvida a cultura em frasco de Erlenmeyer, apparecendo porém numerosas variações, conforme o meio de cultura, variações essas muito bem descriptas por seus descobridores. Fig. VI.

Microscopicamente: nos meios de cultura communs, o *Proteomyces infestans* apresenta-se sob a forma de filamentos mycelianos septados, longos e ramificados. A reproducção se faz pela formação de arthrosporos em cadeias. Esses arthrosporos podem depois funccionar como blastoporos, isto é, podem gemmular, e até certo ponto produzir hyphas mycelianas que por sua vez são capazes de scindir-se em arthrosporos ou permanecer como hyphas (Ciferri – 7).

Pathogenidade. — Pelas inoculações feitas em varios animaes de laboratorio, Moses e Vianna verificaram que o P. *infestans* é pathogenico para ratos, coelhos, cobayas e saguis, não sendo para os pombos e gallinhas. A inoculação de doses pequenas de cultura, produzia uma lenta evolução da infecção, o que permittia encontrar lesões comparaveis ás observadas pela injecção de material humano. Os animaes sensiveis succumbiam em um prazo variavel, minimo de 6 dias até 60 mais ou menos.

Propriedades biologicas. — Consistem, segundo Moses e Vianna, principalmente na liquefação da gelatina, coagulação do leite, sem formação de Indol e não fermentação da glycose, lactose e mannita. O filtrado do fungo em velas Berkfeld e Chamberland (typo F) seria pathogenico para os animaes, porém o cogumelo não produziria formas ultrafiltrantes.

Posição systematica. Moses e Vianna consideram o *P. infestans* como uma Mucedinea hyalosporada, muito proxima aos generos *Mastigocladium*, *Cephalosphorium* e *Verticillium*. Os estudos recentes de Ciferri (7) provaram dever ser elle collocado na familia dos *Torulopsidaceæ* sub-familia *Mycotorulex* ao lado do genero *Geotrichum* que lhe é proximo.

Depois destas ligeiras considerações sobre o *Proteomyces infestans* estudemos a molestia por elle produzida.

Mycose por *Proteomyces infestans*

Esta mycose foi estudada em 1911, no Rio de Janeiro, por Moses e Vianna (30) em um unico caso mortal.

Tratava-se de um individuo de côr preta, 18 annos de edade, natural do Rio de Janeiro e empregado em cocheira.

Apresentou-se ao Serviço do Prof. Terra, na Santa Casa, em estado de confusão de idéas, quasi nada revelando de seus padecimentos. Apenas foi possivel saber que sentia grande fraqueza nos membros inferiores, mau estar geral e forte cephalea. Locomovia-se difficilmente e apresentava a incoordenação motora dos tabidos.

O exame somatico do paciente revelou grande numero de pequenos abcessos, endurecidos, fortemente adherentes ao tecido subjacente e localisados de preferencia nos membros superiores e inferiores.

A palpação abdominal poz em evidencia empastamentos profundos e mui dolorosos. Alguns abcessos estavam abertos e deixavam escapar um liquido purulento, contendo sangue. Havia além disso numerosas phlyctenas que rompiam facilmente e libertavam um liquido claro.

Depois de alguns dias os abcessos appareceram tambem no thorax assim como phlyctenas em maior numero na face.

Essas lesões augmentavam extraordinariamente a medida que se passavam os dias, apresentando o doente uma temperatura de 39° a 40°. O exito lethal teve logar poucos dias após a entrada do doente no Hospital, e devido ao seu estado nada foi possivel obter de sua historia clinica.

A necropsia praticada pouco depois da morte permittiu verificar a extensão do processo morbido que resumiremos como segue. Os abcessos e phlyctenas, generalisados pelo corpo todo, forneceram material abundante para as pesquisas. Em certos pontos do organismo apresentavam-se zonas endurecidas e adherentes aos tecidos, variando desde o tamanho de uma azeitona até um ovo de gallinha, sendo que algumas dessas formações continham pús denso.

Coração — Nada de anormal apresentava.

Pulmões. — Já não succedeu o mesmo aos pulmões que além de ligeiro augmento de volume e consistencia bem maior, estavam cobertos por pequenas granulações de côr clara com o volume variando de uma ervilha a uma avelã.

Ao córte, granulações identicas foram vistas em toda a superficie de secção, porém em menor numero.

Os ganglios do mediastino, estavam augmentados e apresentavam uma côr escura carregada.

Rins. — Volume augmentado, capsula fibrosa difficil de ser destacada. Ao córte os rins apresentavam desenho de coloração clara com vasos bem nitidos.

Figado. — Normal.

Baço. — Augmentado de volume, friavel e com muito sangue.

Ganglios inguinaes. — Augmentados de volume.

Cerebro. — As meninges se apresentavam um pouco turvas, existindo na sub-arachnoide grande quantidade de liquido. Vasos distendidos pelo sangue. As meninges medullares com o mesmo aspecto que as do cerebro.

Exame Pathologico. — Os abcessos cutaneos eram diffusos e attingiam o tecido cellular sub-cutaneo. Na parte mais central existiam muitas cellulas migradoras, principalmente polymorphonucleares, ao lado de detrictos cellulares. O fungo era ahi raro e quando presente apenas fórmas isoladas. Mais para a peripheria os tecidos conjunctivo e gorduroso estavam invadidos por cellulas phagocytarias, que diminuiam sensivelmente até o tecido são. — Na zona mais externa da ulceração os vasos se apresentavam dilatados e cheios de sangue.

Os musculos situados abaixo dos abcessos sub-aponevroticos mostravam intensa reacção inflammatoria. Certos musculos apresentavam-se com fócos suppurados, formados pela destruição de fibras musculares, sem reacção inflammatoria em torno.

Capsula supra-renal. — Profundamente alterada em todas as camadas, cellulas sem connexões e não raro destacadas. Na zona fasciculada numerosas cellulas do cogumelo. As cellulas glandulares difficilmente coraveis.

Baço. — Alguns pontos hemorrhagicos disseminados no parenchyma e ás vezes com infiltração leucocytaria. O fungo era, porém, encontrado raramente.

Pulmão. — Os abcessos bem delimitados e os alveolos visinhos cheios de exsudato fibrinoso rico em cellulas epitheliaes e polynucleares. Fócos de hepatisação vermelha. Experimentalmente os animaes apresentavam broncho-pneumonia, pneumonia ou hepatisação vermelha ou cinzenta, nodulos e abcessos. Nessas lesões, frequentemente o cogumelo era encontrado. No abcesso, a parede cheia de filamentos mycosicos é invadida por cellulas polymorphonucleares.

Diagnostico e prognostico. — Difficeis de serem precisados, por ter sido observado um unico caso. O mesmo se pode dizer da Therapeutica.

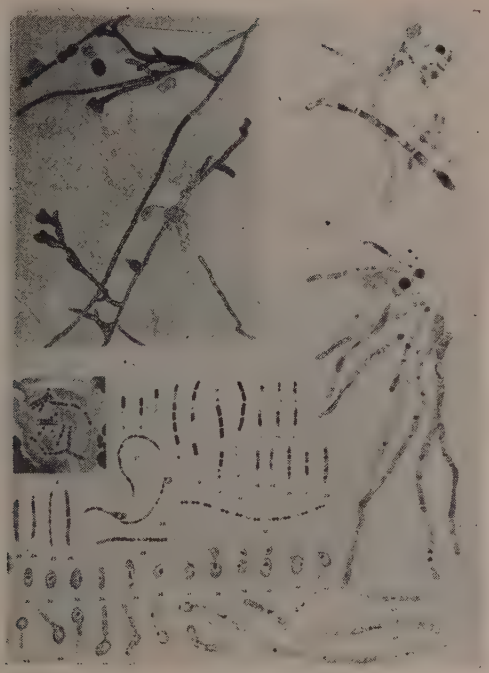


Fig. 5

Proteomyces infestans.

Esfregaços de pús corados pelo Giemsa, segundo **Moses** e **Vianna.**

Fig. 6

Proteomyces infestans.

Culturas, segundo **Moses** e **Vianna.**

CAPITULO VII

Coccidioides immitis - Rixford e Gilchrist, 1895 (1)

Antes de entrarmos no estudo do *C. immitis*, mister se faz procuremos resumir as differenças mais importantes entre esse cogumelo e o *Paracoccidioides brasiliensis* para o que nos serviremos dos dados apresentados por F. de Almeida (3, 32, 33, 34, 35, 36, 37).

Morphologicamente apresentam os parasitos, quando em parasitismo nos tecidos, differenças bastante apreciaveis.

O *Coccidioides immitis* é encontrado sob a fórma de cellulas esphericas, com membrana de duplo contorno e variando de 5 a 60 micra, segundo Dorothy Beck (38) ; quer nos parecer, porém, que este ultimo algarismo pode ser ultrapassado.

A reproducção se faz por endoesporulação, formação e differenciação dos esporos no interior da cellula em multiplicação, ruptura de sua membrana e libertação de cellulas filhas, ás vezes, já em endoesporulação.

Na fórma brasileira o *Paracoccidioides brasiliensis* é encontrado nos tecidos tambem como cellulas esphericas, muito menores, de 1 a 30 micra, mais ou menos, com dupla membrana, nem sempre visivel, mas nunca apresentando uma nitida esporulação endogena como sóe acontecer com o *Coccidioides immitis*. Observa-se uma fragmentação da massa chromatica e sahida atravez pertuitos da membrana de pequenos elementos, de fórma, ora espherica ora bacilar ou piriforme. A seu tempo estudaremos com mais minucia esse facto.

No que respeita á penetração dos parasitos no organismo, vemos que o cogumelo do granuloma coccidioidico tem manifesta predilecção pela via respiratoria, tecidos cutaneo e osseo, ao passo que o germen brasileiro determina suas lesões iniciaes, na grande maioria dos casos, na mucosa da bocca, dahi se extendendo depois aos ganglios visinhos e em seguida pelo canal digestivo ou pelo systema lymphatico ao intestino, baço, figado e ganglios do abdomen.

Com o *C. immitis* já tal facto não se observa ; a pelle constitue, como vimos, uma das vias de penetração do parasito, que dahi, provavelmente, por via sanguinea attinge os ossos e os pulmões, quando nestes não se verifica a localisação inicial.

Um outro facto que tambem concorre para separar os dois cogumelos, é o da obtenção de culturas. Os autores norte-americanos se referem ao rapido inicio, e ao facil desenvolvimento das culturas do *C. immitis*, 48 e 72 horas, diz Dickson, (39) devendo-se esperar no maximo uma semana antes de dar um resultado nega-

(1) Ver Rixford e Gilchrist (31). – Pag. 243.

tivo. Entre nós é sabido, por quem tem isolado o nosso parasito, que raramente antes de 15 dias se inicia o seu desenvolvimento.

Ainda como factor de interesse para a differenciação, temos a pathogenidade. O *C. immitis* quando inoculado, por via peritoneal em cobaya ou camondongo, dá lesões generalisadas rapidamente, 3 a 4 semanas, emquanto o *P. brasiliensis* precisa ser inoculado no testiculo de cobayos para dar lesões apenas locaes, ou muito raramente comprometter um ganglio visinho e além disso as lesões são muito demoradas, só se tornando apreciaveis depois de algumas semanas, 4 a 6.

Depois destas considerações ligeiras, tendentes a demonstrar as differenças principaes entre os cogumelos em questão, estudaremos cada um de per si, assim como as molestias por elles produzidas.

Comecemos pelo *Coccidioides immitis* que, como sabemos, produz o *Granuloma coccidioidico.*

Historico — A mais antiga referencia feita ao *Coccidioides immitis* é incontestavelmente a de Posadas (40), quando em 1892 fez sua primeira observação sobre o parasito encontrado em um doente com o diagnostico de mycose fungoide. Nessa communicação julgava o autor argentino fosse o parasito em estudo, um protozoario muito proximo dos *coccidios.* Fez nessa primeira nota uma descripção ligeira do parasito acompanhada de microphotographias que permittem facilmente reconhecer o *C. immitis.* Depois dessa publicação, em que considerava a molestia como *mycose fungoide,* Posadas, em sua these inaugural (1894), após uma serie enorme de experiencias em animaes, passou a considerar a nova entidade morbida como de origem protozoica e terminou seu trabalho com as seguintes conclusões :

"1.° — Existe uma psorospermia (protozoario) capaz de produzir tumores cutaneos e ganglionares no homem.

2.° — A psorospermia, é transmissivel aos animaes e nelles se reproduz com grande vigor, determinando infecções *multiplas* e *generalizadas.* Estas lesões affectam, de preferencia, as serosas, o baço, o figado e os pulmões.

3.° — Esta é a primeira prova clara e terminante, de que uma psorospermia pode ser a causa de tumores no homem e transmittida aos animaes, produzir identicos resultados."

Depois de sua these inaugural ainda por alguns annos Posadas acompanhou o doente de tão interessante enfermidade, até sobrevir o exito lethal (1897). Praticando o necroscopia teve opportunidade de completar seus estudos com a descripção anatomo-pathologica do caso. Não lhe foi possivel entretanto obter culturas, apesar do abundante material que dispunha e das numerosas tentativas levadas á effeito.

Posadas (41) embora tivesse estudado, durante varios annos, o germen causador de tão curiosa entidade nosologica, não lhe deu denominação alguma, deixando, disse elle, ao apresentar seu trabalho ao 1.º Congresso latino-americano realisado em Buenos Aires em 1898) "de se occupar de tal assumpto, afim de que outros mais competentes lhe dessem um nome, baseando-se quer em alguns dos caracteres morphologicos, quer em alguma de suas propriedades especificas".

Foi então que, por proposta de Eliseo Canton, os membros desse congresso scientifico deram ao germen a denominação de *Coccidium de Posadas*, mudada logo depois para *Posadasia esferiforme.*

Essa denominação não poude, porém, permanecer, pelo facto de ser o germen descoberto pelo autor argentino, identico ao descripto por Rixford e Gilchrist (31), em 1896, nos Estados Unidos.

O primeiro desses autores, em 5 de Março de 1894, apresentou á San Francisco Medico-Chirurgical Society at Cooper College, um caso de uma nova molestia produzida a seu ver por um protozoario. Essa communicação foi acompanhada de uma demonstração com cortes histologicos e foi publicada no Occidental Medical Times, Maio de 1894, pag. 326 (Rixford (42)). Uma segunda communicação sobre os resultados de inoculação, feita á Academia de Medicina da California permittiu a Rixford estudar o segundo caso então sob as vistas do Dr. Thorne. Este segundo caso é tambem levado á Academia de Medicina da California, pelos dois observadores, e publicado no Occidental Medical Times, 1894, Pag. 703-4. (Rixford (42)). Nesta reunião foi feita uma referencia á semelhança apresentada pelo parasito que estudavam, com o parasito descripto por Wernicke e Posadas em Buenos Aires, sendo ainda o caso discutido por Douglas Montgomery.

Não conseguindo ser identificados os parasitos desses dois casos, foi o seu material distribuido por diversos pesquisadores norte-americanos.

Dois annos mais tarde Rixford e Gilchrist (31) publicam os resultados de seus estudos sobre a molestia, denominando, por proposta de Stiles o germen do primeiro como *Coccidioides immitis.* Ao do segundo que consideram como outra especie denominaram de *Coccidioides pyogenes.*

De accordo portanto com as regras de nomenclatura, prevaleceu o nome de *Coccidioides immitis* por ser o mais antigo e o primeiro publicado ; passou para a synonymia a designação de *Posadasia esferiforme* proposta por Canton, em 1898.

Assim, a Posadas cabe a gloria da descoberta do novo parasito, ao passo que aos autores norte-americanos pertence a primasia da denominação.

Tanto estes como aquelle consideraram os parasitos estudados como protozoarios, não obstante haver Douglas Montgomery

obtido culturas, que hoje se sabe serem caracteristicas do *C. immitis*, mas que por elle foram consideradas como de contaminação banal e por isso despresadas. (Rixford (42)).

O terceiro caso norte-americano foi relatado por R. Ash e estudado por Herbert Moffitt. Ophuls recebendo material desse caso verificou que o organismo em estudo crescia nos meios de cultura artificiaes sob a fórma de longos mycelios, como um cogumelo commum e que inoculado em animaes desenvolvia no corpo destes as fórmas esphericas caracteristicas. Desde modo ficava provado não se tratar de um protozoario como haviam julgado os autores anteriores, mas sim de um cogumelo.

Ophuls em seus estudos (1904) considerou o novo cogumelo como um *Oidium* e designou-o como *Oidium coccidioides* pertencendo á classe dos *Ascomycetos*.

Em seguida a essas primeiras verificações foram apparecendo numerosos outros casos. Assim, até 1 de Junho de 1931, Dorothy Beck (43) refere 286 casos observados, sendo : 254 na California ; 16 em outros Estados norte-americanos ; 14 na America do Sul e 2 na Italia. Refere ainda essa autora ter sido o *Coccidioides immitis* encontrado 20 vezes no gado abatido nos matadouros norte-americanos.

Veremos em um quadro demonstrativo por ella apresentado qual a distribuição geographica da molestia nos Estados Unidos.

Distribuição geographica

Como dissemos, Dorothy Beck (43) refere 286 casos de *Granuloma coccidioidico* dos quaes 254 foram observados na California, sendo que 168 desses casos pertencem aos districtos de Fresno, Tulare, Kings, Kern e Los Angeles, conforme a figura VII.

Em S. Francisco foram observados 38 casos, mas esse numero, como aliás os dos demais districtos, não representa a realidade, isto é, nem todos os doentes são desses logares, pois muitos procuram os grandes centros em busca de allivio aos seus soffrimentos. Outro facto que difficulta de certo modo o conhecimento exacto do ponto onde foi contrahida a molestia é o desconhecimento do periodo certo de incubação.

Como principal fóco de infecção, citam muitos autores norte-americanos, o Valle São Joaquim ; no entretanto innumeros casos têm sido observados em doentes que nunca por lá andaram. Na figura VII acham-se assignalados os districtos onde foram verificados casos e seus respectivos numeros. Aquelles districtos ou municipios marcados em pontilhado, até o momento da publicação do quadro, não apresentavam caso algum.

EDADE e SEXO — Tanto quanto foi possivel verificar pela autora do trabalho de onde retirámos os dados que apresentamos, o maior numero de casos occorreu entre os 25 a 55 annos e na grande maioria em homens. Para maior clareza transcrevemos o quadro de DOROTHY BECK (43).

EDADE	HOMENS	MULHERES	SEXO NÃO REFERIDO	TOTAL
Abaixo de 1 anno . . .	—	1	—	1
De 1 a 4	8	1	1	10
De 5 a 14	5	5	—	10
De 15 a 24	44	9	—	53
De 25 a 34	62	11	—	73
De 35 a 44	35	2	—	37
De 45 a 54	22	2	—	24
Mais de 55	20	6	—	26
Adultos	13	1	—	14
Edade desconhecida . .	2	—	4	6
Total	211	38	5	254

PROFISSÃO — Procurando, em os casos occorridos entre os 25 e 55 annos, verificou DOROTHY BECK que, 46 se dedicavam a trabalhos que se relacionavam com o solo ; 67 com fructos, vegetaes, algodão, etc. ; 27 eram trabalhadores em geral, a maioria dos quaes, provavelmente de lavradores ; 19 trabalhavam com animaes. Os restantes estavam distribuidos entre diversas profissões. Neste ultimo grupo estão tambem incluidos os de profissão desconhecida e as creanças.

NACIONALIDADE — O quadro abaixo (DOROTHY BECK (43)) é bastante elucidativo.

NACIONALIDADE	NUMERO	PORCENTAGEM
Americanos (brancos)	71	27,96
Mexicanos	70	27,60
Extrangeiros (brancos)	30	11,81
Negros	29	11,41
Filipinos	18	7,08
Japonezes.	6	2,35
Portuguezes.	4	1,57
Chinezes..	4	1,57
Indianos	2	0,78
Indús	1	0,39
Indianos do Este	1	0,39
Malayos	1	0,39
Nacionalidade desconhecida.	17	6,70
Total.	254	100,00

(No presente quadro colloca, a autora yakee, os portuguezes entre os não brancos, com o que não concordamos).

No que respeita a duração da molestia CUMMINS, SMITH e HALLIDAY (44) apresentaram, em 1929, um estudo sobre 182 casos, dando o quadro abaixo que transcrevemos traduzido.

TEMPO	MORTOS	VIVOS	DUVIDOSOS
1 mez mais ou menos	3	1	—
2 mezes	12	—	—
3 mezes	11	1	—
4 mezes	11	1	1
5 mezes	6	—	—
6 mezes	9	1	—
7 mezes	2	—	—
8 mezes	3	—	—
9 mezes	4	—	—
10 mezes	1	—	—
11 mezes	2	1	—
1 anno	13	16	1
2 a 4 annos	10	12	3
5 a 9 annos	3	6	1
10 ou mais	2	2	1
Duração discutida	16	9	—
Duração e estado actual discutivel			17
	108	50	24
TOTAL		182	

Antes de entrarmos no estudo do *C, immitis* e das manifestações clinicas do *Granuloma coccidioidico*, devemos dizer que o parasito já foi observado, nos Estados Unidos, 20 vezes em animaes, sendo no gado vaccum – 19 e 1 vez em um carneiro.

A esse respeito DOROTHY BECK apresenta um curioso mappa que se acha representado na figura VIII.

A parte em negro representa os districtos onde o parasito foi encontrado no gado ; o pontilhado, onde foi pesquisado com resultado negativo.

Nos matadouros onde essas pesquisas foram feitas encontraram lesões com parasitos nos ganglios dos bronchios e do mediastino.

Depois de termos visto o historico e a epidemiologia do *Granuloma coccidioidico*, estudemos agora o seu agente etiologico, o *Coccidioides immitis*, RIXFORD e GILCHRIST, 1895.

SYNONYMIA — *Coccidioides pyogenes* — RIXFORD e GICHRIST, 1895.
Posadasia esferiforme — CANTON, 1898.
Oidium coccidioides — OPHULS, 1904.
Oidium immitis — VERDUN, 1907, etc..

Considerado a principio como um protozoario, só alguns annos depois de sua descoberta foi elle obtido em cultura e verificada

então sua verdadeira natureza, deixando de ser animal para ser incluido entre os parasitos vegetaes.

Para fazer o estudo morphologico do *C. immitis*, devemos considerá-lo em parasitismo no organismo humano ou animal e em culturas, isto é, em vida saprophytica.

No primeiro caso, quer o pesquisemos no tecido quer no pús das lesões, elle se apresentará sob a fórma de elementos esphericos, com membrana de duplo contorno e altamente refrigentes quando sem coloração, variando seu diametro de 5 a 60 micra, segundo Miss Dorothy Beck (38). Outros autores dão como diametro maximo 80 micra e mesmo mais, assim Posadas em sua these refere-se á cellulas com 85 micra ; têm, porém, em media cerca de 30 micra.

Apresentam, esses elementos, um vacuolo central, em torno do qual, se dispõe o protoplasma e a massa chromatica, formando um arco corado em torno de uma parte descorada. As cellulas que se multiplicam, apresentam-se cheias de esporos que variam de tamanho a medida que amadurecem. Esses esporos enchem completamente a cellula(*asco* de alguns autores) e podem ser vistos sob dois aspectos distinctos, conforme descripção feita já por Posadas. Constituidos uns por formações esphericas ou mal definidas que se coram intensamente pelas côres basicas, (Figs. IX, X, XI, XII, XIII) outros se apresentam já como cellulas identicas ás demais, isto é, com membrana de duplo contorno bem nitida, Figs. XIV, XV, XVI, XVII. Em casos mais raros, esses endoesporos evoluem, mesmo no interior da cellula mãe e entram a se reproduzir, a esporular, como se pode observar na figura XVII.

Posadas attribuia esses dois aspectos do parasito a sua maior ou menor virulencia.

Os endoesporos não providos de membrana, isto é, aquelles não completamente desenvolvidos, de morphologia variavel, constituiriam a fórma infectante invasora ou aguda (Fig. IX) e aquelles já bem desenvolvidos seriam os das fórmas encystadas ou vegetativas que determinariam a fórma chronica da molestia (Fig. XIII).

A libertação dos esporos tem logar pela ruptura da cellula que os contem, como se pode ver pelas figuras : IX, XIV, XVII, XVIII, XIX, XX, XXI.

O *Coccidioides immitis* se reproduz nos tecidos, como vimos, por endoesporulação typica.

Differe portanto do agente da blastomycose verdadeira, porque nesta a reproducção se dá por brotos e nunca por endoesporulação. Mesmo assim, acha Redaelli (45) que a obtenção de culturas do parasito e seu estudo botanico é indispensavel para a completa elucidação do caso clinico em observação.

A pesquisa do *C. immitis* pode ser feita directamente pelo exame a fresco do material da lesão, pús ou secreção, ou após fixação, conforme se trata de material de biopsia ou autopsia.

Quando o material a examinar é sangue, podemos tentar hemoculturas. A colheira do material depende da localisação e das lesões produzidas pelo parasito.

Dorothy Beck (38) aconselha pesquisá-lo do seguinte modo :

1.º — *Pús* – retirando por puncção de lesões fechadas ;

2.º — *Escarro* – colher de manhã, como se fosse para pesquisar o *Mycobacterium tuberculosis.*

3.º — *Raspagem de ossos lesados* – procurando obter o material o mais asepticamente possivel.

4.º — *Liquido cephalo racheano* – por puncção, com a technica usual.

5.º — *Tecido* – por bisopsia ou autopsia e fixar os pedaços em formol a 10 %.

6.º — *Sangue* – fazer a hemocultura, semeando 10 cc. de sangue em 100 c.c. de caldo glycosado, com as precauções usuaes da technica bacteriologica.

De accordo ainda com o material pode o diagnostico ser feito por 3 methodos distinctos, intimamente relacionados, a saber :

1.º — *Methodos microscopicos.*
2.º — *Methodos culturaes*
3.º — *Inoculação animal.*

1.º — Nos *methodos microscopicos* devemos considerar :

a) exame a fresco sem coloração ;
b) exame com coloração – esfregaços ;
c) exames histopathologicos

A) No primeiro a technica a seguir é a commum, de exame em gotta pendente ou mais simplesmente entre lamina e laminula, com ou sem coloração, clareando pela potassa ou lactophenol.

B) Os esfregaços corados requerem uma technica cuidadosa afim de não ser o parasito deformado pela feitura do preparado, fixação e mesmo coloração.

Segundo a autora acima citada os processos de Gram e Ziehl fornecem bons resultados, e são feitos pela technica habitual. Aconselha ainda a mesma autora a coloração pela hematoxylina a 1 % ou Giemsa, devendo-se para obter melhor resultado seguir a seguinte technica para a hematoxylina : collocar em 3 a 4 c.c. do corante – 1 ou 2c.c. do material, pús, etc., misturar bem e deixar corando durante 10 a 14 dias ou mais, sendo que após o 2.º dia já os esfregaços podem ser preparados. Depois de feitos são seccados ao ar e deshydratados pela acetona afim de serem montados em balsamo.

Para Giemsa aconselha DOROTHY BECK a technica seguinte :

1.° — Preparar os esfregaços, seccá-los ao ar, collocar em alcool methylico absoluto, durante 10 minutos ;

2.° — Seccar e collocar em Giemsa diluido (uma gotta para 1c.c. de agua distillada) durante 1 hora ;

3.° — Lavar em agua para remover o excesso de corante ;

4.° — Passar acido acetico até o esfregaço se tornar roseo ;

5.° — Deshydratar em alcool a 70°, 80° e 95° ;

6.° — Montar em balsamo.

Estes dois methodos dão preparações permanentes.

C) Os cortes histologicos podem ser corados pelos differentes methodos de coloração, como : Hematoxylina ferrica, Hematoxylina eosina, Goodpasture Mac Callum, etc..

Este ultimo que é um Gram aperfeiçoado permitte corar distinctamente o germen, dando optimas preparações, nas quaes os parasitos ficam nitidamente corados.

2.° — *Methodos culturaes.*

Como já referimos acima o *C. immitis* é de rapido crescimento nos meios culturaes, desenvolvendo-se as primeiras colonias já desde 48 horas após a sementeira do material suspeito.

Essas culturas se fazem em quasi todos os meios solidos de laboratorio. As hyphas aereas de coloração branca dão á colonia o aspecto de algodão. Algumas amostras desenvolvem-se como uma pellicula de coloração levemente acinzentada e depois produzem as hyphas esbranquiçadas. A's vezes as velhas culturas se tornam pardacentas.

Nos meios liquidos formam uma pellicula e no fundo do tubo apparecem massas semelhantes a flocos de algodão.

Miss DOROTHY BECK (38) estudou 25 amostras de origem humana e animal, e verificou as reacções seguintes das culturas do *C. immitis*.

Não fermenta : glycose, lactose, saccharose, mannita, nem maltose. Produz hemolyse em agar sangue. Descora o leite tournesolado e peptonisa-o em 4 dias mais ou menos. Proteolysa o sôro de Loeffler e liquefaz a gelatina.

O periodo de incubação é de 2 a 10 dias, em media 4. Em temperatura ambiente o desenvolvimento é mais lento. A gelose glycosada a 1 % fornece culturas mais luxuriantes.

Aconselha ainda a autora norte-americana, fazer-se incisões na superficie dos meios solidos, afim de permittir a penetração do parasito e facilitar o seu desenvolvimento.

Observadas ao microscopio as culturas do *C. immitis* se apresentam constituidas por filamentos mycelianos septados e entrelaçados. Nas velhas culturas apparecem chlamydosporos providos de dupla parede como as cellulas encontradas parasitando os tecidos.

Dorothy Beck chama particularmente a attenção dos que lidam com culturas seccas do *C. immitis* para o facto de seus esporos, levados pelo ar, facilmente penetrarem nas vias respiratorias, podendo assim infectar, pela inhalação, o operador desavisado. Para o isolamento do parasito de lesões com infecções secundarias, recommenda Beck o uso de placas, isto é, fazer a sementeira do material em placas, de onde é facil isolar o cogumelo.

3.º — *Inoculação animal* — O animal de escolha para este processo de diagnostico é o cobayo macho, por se mostrar muito sensivel ao cogumelo. As inoculações feitas intraperitonealmente dão quasi sempre uma orchite especifica, o que é de grande valor diagnostico. Além dessa lesão, o *Coccidioides immitis*, de regra, se generalisa pelo organismo animal, dando principalmente lesões pulmonares. Fg. XXII. Macroscopicamente as lesões produzidas são extremamente semelhantes as da tuberculose, havendo necessidade de se recorrer ao microscopio para identificação do parasito.

Além da cobaya, tem sido experimentalmente usados, com bons resultados, outros animaes como : o boi, carneiro, porco, cão, coelho, ratos e macacos. Estes ultimos serviram para as experimentações de Posadas, que os considerava muito sensiveis á inoculação, apresentando uma infecção de marcha super-aguda. O cão e o gato constituiam para o pesquisador argentino, um typo medio de transição entre a marcha super-aguda e a chronica. Os animaes de sangue frio eram refractarios. Considerava ainda Posadas (46) como de grande importancia para o resultado da inoculação o local onde ella era feita. Assim, dizia elle, geralmente as inoculações nas serosas de certos animaes como o cão e o cobayo, são mais activas que as sub-cutaneas.

Estas ultimas, tambem, são variaveis, consoante o ponto em que são feitas : mais activas nas regiões ricas em ganglios lymphaticos e proximas a grandes troncos desses vasos. O numero de parasitos injectados influe tambem bastante no resultado final. Diz-nos Posadas que, fazendo inoculações multiplas em um mesmo macaco, conseguia determinar uma infecção, que chegava a ser duas vezes mais rapida que a normal e commum.

O autor argentino inoculando o parasito em baixo da pelle da testa dos macacos, determinava, entre 10 a 20 dias, o apparecimento de lesões ulcerosas que em pouco tempo se estendiam ao nariz e bochechas. Ao mesmo tempo que progrediam as lesões cutaneas, internamente ia o fungo produzindo tambem suas destruições. A principio eram atacados os ganglios sub-maxillares, depois os cervicaes e rapidamente a infecção passava da cabeça ao tronco, tornando-se visivel pelo augmento dos ganglios axillares e inguinaes. A temperatura do animal subia a 40º e assim se mantinha até a morte, que sobrevinha entre o vigesimo e trigesimo dia. Antes de succumbir apresentavam os animaes uma dispnéa intensa, tosse

e expulsavam pela bocca e narinas um mucco espumoso. A's vezes, porém, morriam bruscamente.

A necroscopia praticada logo depois, revelava, em regra geral, o pulmão como viscera mais constante e intensamente lesada, depois o figado e baço. Fig. XXIII.

Em suas primeiras tentativas de inoculação POSADAS serviu-se de cobayas, tendo sido essas inoculações feitas no dia 30 de Agosto de 1892, segundo vem referido em sua these inaugural.

MANIFESTAÇOES CLINICAS — *O Granuloma coccidioidico* é uma entidade morbida relativamente commum em certos pontos do territorio norte-americano, conforme verificámos ha pouco. Tem, consoante vimos, como agente etiologico o *Coccidioides immitis*, cujo estudo acabamos de fazer.

Clinicamente o *Granuloma coccidioidico* apresenta, de accordo com os autores, varios aspectos ou typos. Assim OPHULS classifica nos tres typos clinicos seguintes :

1.° — Lesões cutaneas iniciaes e depois generalisação ;
2.° — Lesões iniciaes pulmonares, generalisação da molestia sem apparecimento de manifestações cutaneas ;
3.° — Lesões primarias pulmonares e secundariamente subcutaneas ;

A este typo accrescenta JACOBSON (47) os 3 outros :

4.° — Manifestações pelvicas primarias sem nenhuma lesão da pelle.
5.° — Manifestações meningeanas primarias sem nenhuma outra lesão.
6.° — Manifestações osseas, com lesões cutaneas secundarias.

Outros autores como NEWTON EVANS e HOWARD BALL (48) em seus recentes estudos sobre 50 casos, chegaram a conclusão de que o *Granuloma* apresenta tres typos clinicos principaes :

1.° — Um primeiro typo constituido pelos pacientes que apresentam uma lesão pulmonar disseminada com processos pathologicos exclusivamente nesse orgão. Esses pacientes frequentemente morrem antes que se verifique a disseminação da molestia para outros orgãos.

2.° — São os casos em que ao mesmo tempo que uma moderada infecção pulmonar, apparecem numerosas lesões cutaneas, onde os parasitos se multiplicam abundantemente e pela corrente sanguinea são levados ao pulmão e ahi disseminados, determinando

uma forma miliar. Neste caso a duração da molestia é de menos de um anno, em media, nove mezes no dizer dos autores citados.

3.º — No 3.º typo clinico as lesões pulmonares são ligeiras e os pacientes apresentam apenas uma ou duas lesões somaticas. O organismo pode reagir e cura-las ou então torná-las chronicas. Estes casos podem, não raro, durar annos, mas podem tambem ter uma solução rapida, isto é, desenvolver-se uma fórma pulmonar (2.º typo) e fatal.

Esses autores norte-americanos encontraram 34 % de seus casos com infecção do tracto respiratorio antes de qualquer lesão externa, acreditam, porém, que essa porcentagem deve ser mais elevada porque a maioria dos doentes de sua casuistica era de mexicanos que falava mal, ou não falava o inglez, resultando disso uma defficiente anamnese. No quadro abaixo, retirado e traduzido do trabalho que vimos referindo, encontra-se, na historia previa dos doentes, uma infecção do tracto respiratorio.

De um modo geral podemos considerar dois unicos typos, attendendo as manifestações primarias do germen no organismo. Teremos conforme a porta de entrada do parasito :

1.º — Lesões pulmonares ;

2.º — Lesões cutaneas.

A localisação pulmonar primaria que parece constituir a grande maioria dos casos da molestia, é devida principalmente á inhalação de poeiras contendo o fungo, hypothese esta muito acceitavel pelo facto de que a maior incidencia da molestia se verifica em regiões de calor prolongado e verão secco o que muito facilita a disseminação dos esporos.

Clinicamente, os symptomas pulmonares determinados pelo parasito, são de uma broncho-pneumonia e é impossivel, diz E. Dickson (39), distinguir, pelo raio X, a fórma pulmonar inicial do *Granuloma*, de uma broncho-pneumonia ou uma tuberculose aguda. Essas manifestações pulmonares, são, segundo verificações anatomo-pathologicas, secundarias ao compromettimento dos ganglios do hilo dos pulmões, de onde os parasitos passam depois para esses orgãos ou para outros.

Uma vez installado no pulmão apparecem os symptomas clinicos exactamente eguaes aos da tuberculose pulmonar — febre, suores nocturnos, tosse, expectoração que pode ser sanguinolenta e não raro dores thoracicas. Pelo exame de escarro é possivel estabelecer o diagnostico (os autores norte-americanos não citam casos com lesões na bocca), desde que sejam encontradas as typicas fórmas esphericas e que pela sementeira nos meios communs deem culturas que, inoculadas em animaes reproduzam as lesões com os parasitos.

RELAÇÃO DOS DOENTES COM HISTORIA DE INFECÇÃO PRIMITIVA DO TRACTO RESPIRATORIO

N.º	EDADE	SEXO	RAÇA	SYMPTOMAS RESPIRATORIOS	TEMPO ANTES DO INICIO DAS LESÕES	LESÃO INICIAL	TEMPO ANTERIOR AO DIAGNOSTICO	DURAÇÃO TOTAL
1	31	M.	Filipino	Tosse	6 semanas	Abcesso supraclavicular	4 mezes	6 ¼ mezes
2	32	M.	Mexicano	Tosse	3 „	Ulceração pequena do queixo	1 ½ „	1 ½ „
3	38	M.	Mexicano	Tosse	2 „	Pequenas ulcerações da face, pescoço e peito	1 ½ „	1 ½ „
4	28	M.	Negro	Resfriado	10 „	Nodulos cutaneos multiplos	2 ½ „	13 „
5	39	M.	Negro	Resfriado e tosse	4 „	Abcesso sobre o manubrium	5 ¼ „	Desconhecido
6	27	M.	Russo	Influenza, pneumonia	4 „	Abcesso sobre o quadril direito	7 ¾ „	„
7	3	M.	Mexicano	Influenza	6 „	Abcesso subcutaneo do couro cabelludo e quadril direito	5 „	6 ½ mezes
8	20	M.	Negro	Escarro sanguineo	6 „	Abcesso da parede thoracica	2 ½ „	3 „
9	3 ¼	F.	Mexicana	Pneumonia dupla	7 „	Abcesso cervical profundo	3 ¼ „	3 ¼ „
10	27	M.	Filipino	Tosse, febre e suores nocturnos	Indeterminado	4 lesões cutaneas na face	2 ¾ „	2 ¾ „
11	48	M.	Mexicano	Pneumonia	16 semanas	Quadril direito	8 „	Desconhecido
12	3	M.	Branco	Pneumonia	12 „	Abcesso subcutaneo da parede thoracica	42 ½ „	Vivo
13	7	F.	Negra	Resfriado	12 „	Columna vertebral	5 ⅓ „	Vivo
14	39	M.	Mexicano	Tosse persistente e dores thoracicas	Indeterminado	Tuberculos miliares do baço	16 ¾ „	16 ¾ mezes
15	39	M.	Branco	Pneumonia e pleurisia	2 semanas	Pequeno abcesso do labio	3 ¼ „	Vivo

Nas lesões primarias pulmonares, os signaes physicos e os exames radiologicos demonstram que a localisação é mais basal que apical e fazem suspeitar de uma broncho-pneumonia ou tuberculose aguda. Essa symptomatologia muito variavel pode apparecer completa ou não, o que ainda mais difficil torna o diagnostico clinico.

Interessantes considerações faz DICKSON (39) a proposito do diagnostico differencial. Diz elle :

"O diagnostico differencial mais importante deve ser feito com a tuberculose em qualquer das suas formas e não ha a menor duvida que o diagnostico de muitos casos de *Granuloma coccidioidico* não é feito por serem elles considerados como de tuberculose.

Devia ser rotina, pelo menos nas regiões onde o granuloma é endemico, fazer cuidadosas pesquisas do cogumelo em todos os casos em que o clinico tenha um doente que é "provavelmente tuberculoso mas em cujo escarro ou lesões não foram encontrados bacillos acidos resistentes".

Um diagnostico differencial que não offerece grande difficuldade, principalmente se se possue material histologico ou pús, é com a blastomycose e enfartamentos ganglionares chronicos.

O c. *immitis* se reproduz nos tecidos por endoesporulação e o parasito da blastomycose por brotamento, caracter este que é de grande valor para o diagnostico.

2.° — LESÕES CUTANEAS — As lesões cutaneas do *Granuloma coccidioidico* podem ser muito variadas e segundo JACOBSON (47), dermatologista norte-americano, ellas podem ser de 3 typos principaes :

1.° — Dermicas.
2.° — Sub-cutaneas.
3.° — Escrofulodermicas.

As primeiras que são do typo nodular ulcerativo, se originam na cutis ou na camada epidermica. Dahi, por continuidade, frequentemente o processo morbido se extende ao tecido sub-cutaneo.

Essas lesões dermicas apparecem primeiramente nas partes descobertas do corpo : face, pescoço, mãos e pés, sob a fórma de nodulos indolores, duros, de côr variando desde o roseo até o vermelho escuro, de tamanhos e fórmas diversas, os quaes depois de attingirem o volume maximo, se ulceram e exsudam pús mucoso, espesso, amarello acinzentado, no qual se encontra o *C. immitis*. As ulceras são necroticas e de evolução extremamente lenta. Depois de certo periodo tornam-se papillomatosas e se assemelham a epitheliomas fungosos. Com o tratamento e occasionalmente sem elle pode se verificar a reabsorpção e cicatrisação, deixando uma cicatriz atrophica e deprimida.

2.° — LESÕES SUB-CUTANEAS — As lesões sub-cutaneas podem ser de tres typos : tumor flacido, abcesso e gommas.

O 1.º typo apparece sob a fórma de massa tumoral molle, elastica, pelle corada, de tamanho e fórma variaveis e localisado em qualquer ponto do corpo. Geralmente não ha reacção inflammatoria visivel nem na pelle que cobre o tumor, nem na visinhança.

O *abcesso* ou lesão suppurada apparece tambem em qualquer ponto do corpo mas de preferencia nas extremidades, de tamanho e fórma variavel, sem reacção inflammatoria visivel, excepto quando ha infecção secundaria.

Quando localisado junto das articulações causa perturbações e dores que podem ser alliviadas pelo esvasiamento do pús.

Frequentemente o abcesso se rompe e dá uma lesão ulcerada.

A lesão gommosa differe clinicamente das duas precedentes por seu caracter inflammatorio e gommoso.

3.º — Typo Escrofulodermico — Este typo se origina nos ganglios superficiaes do corpo, principalmente nos da região clavicular ou outros pontos do pescoço. Os processos clinicos e pathologicos são analogos aos de muitas infecções do typo granuloma, como: tuberculose, syphilis, esporotrichose, etc..

Os ganglios são a principio duros, pequenos, depois augmentam de volume, apresentam fluctuação e ulceram. O processo pode se reabsorver e cicatrizar ou continuar a se extender a outros pontos.

Anatomia Pathologica — O *Granuloma coccidioidico* pertence á classe dos granulomas infecciosos.

O curso da molestia pode ser excessivamente agudo e terminar pela morte, tendo uma duração de poucas semanas, ou então constituir uma longa agonia que pode se prolongar durante alguns annos até sobrevir o exito lethal

Entre esses dois extremos, existe um typo sub-agudo intermediario, caracterisado por uma tendencia a extensa disseminação (Jacobson (47)). Esta fórma que apresenta remissões e recahidas dura de seis mezes a dois annos.

Já dissemos que clinicamente o *Granuloma Coccidioidico* é extremamente semelhante á tuberculose. Anatomo pathologicamente tambem as lesões de ambas essas entidades morbidas são muito parecidas. Ambas dão frequentemente lesões de typo miliar nas quaes unicamente a demonstração dos parasitos permitte estabelecer o diagnostico.

Percorrendo a bibliographia verifica-se que o *coccidioides immitis* tem sido assignalado em quasi todos os orgãos da economia humana.

Passaremos em rapida revista os mais importantes delles, no ponto de vista da frequencia das lesões.

Pulmões — Dissemos ha pouco que a symptomatologia clinica das lesões pulmonares do *C. immitis* é a mesma que a da tuberculose e que nem mesmo os raios X permittem se faça o diagnostico differencial. E' no laboratorio, com o microscopio que o pesqui-

sador esclarecerá as duvidas apresentadas pelo exame macroscopico do pulmão lesado. Com effeito, o aspecto miliar das lesões generalisadas que frequentemente encontra o anatomo-pathologista, certos aspectos de pneumonias, enfartamentos dos ganglios do hilo, etc., só o exame microscopico permittirá ao pesquisador o diagnostico exacto do agente etiologico. Dois aspectos principaes podem apresentar os pulmões lesados.

No 1.º as lesões são disseminadas, pequenas, miliares.

No 2.º são lesões que simulam uma pneumonia ou bronchopneumonia, ha um endurecimento de grandes trechos do orgão.

Microscopicamente as primeiras lesões são constituidas por pequenos abcessos ricos em cellulas gigantes que contêm o fungo em maior ou menor quantidade. Esses pequenos abcessos podem se reunir e determinar depois outros maiores que soffrem sua evolução e chegam a constituir, após fluidificados e esvasiados, cavernas de tamanhos variaveis, ou então são cercados por tecido fibroso e nestes casos pode-se obter uma cura clinica.

Os bronchios e bronchiolos não raro se apresentam cheios de mucco rico em parasitos.

As pleuras são tambem frequentemente attingidas pelo processo, notando-se adherencias e derrames.

Os *ossos* constituem, segundo se deprehende de trabalhos dos autores norte-americanos Riesman e Ahlfeld (49) uma das predilecções do parasito. As lesões ahi observadas são bastante extensas em alguns casos. A figura XXIV tirada do trabalho de Pullford e Larson (50) nos mostra numerosos abcessos das vertebras. O *C. immitis* ataca indistinctamente todos os ossos desde os chatos até os longos.

O apparelho genito-urinario é tambem frequentemente attingido pelo parasito. As lesões renaes, muito frequentes,apresentam, como as dos demais orgãos, os parasitos. Fig. XXV.

Os ganglios, o baço, figado, coração, etc., são assignalados com maior ou menor frequencia bem como as lesões cutaneas. Estas lesões são em certos casos muito curiosas, como por exemplo as das figuras XXVI e XXVII extrahidas de um recente trabalho de Zeisler (51).

Ao que nos consta não foram ainda assignaladas lesões intestinaes.

Reacções Immunologicas — As pesquisas immunologicas a proposito de *Granuloma coccidioidico* constituem hoje uma farta copia de trabalhos nos quaes os resultados nem sempre são satisfactorios.

Hirsch e Benson (52) fazendo cuti-reacções obtiveram bons resultados usando filtrados de culturas. Hirsch e D'Andréa (53, 54 e 55) conseguiram ainda sensibilisar cobayas com filtrados de culturas e com mycelios mortos do *C. immitis*. Provaram ainda possuir esse fungo uma substancia especifica e obtiveram tambem reac-

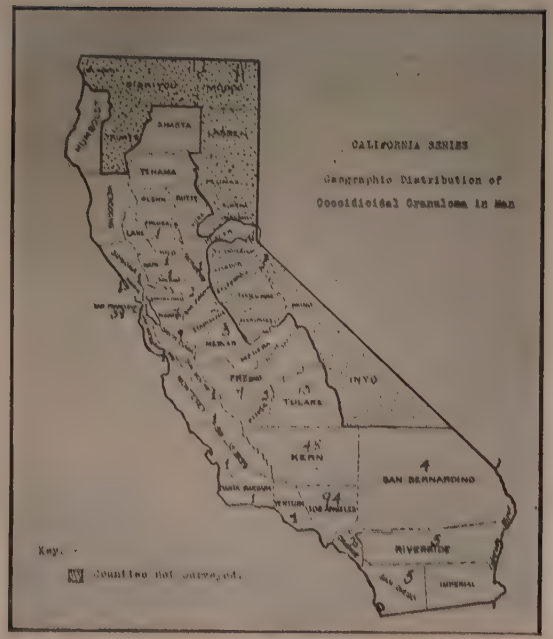


Fig. 7
Distribuição geographica do G. coccidioidico humano na California, segundo **D. Beck.**

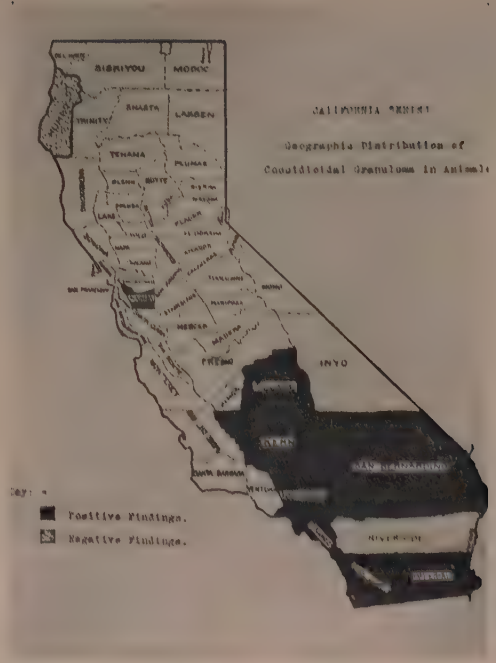


Fig. 8
Distribuição do G. coccidioidico no gado, California, segundo **D. Beck.**

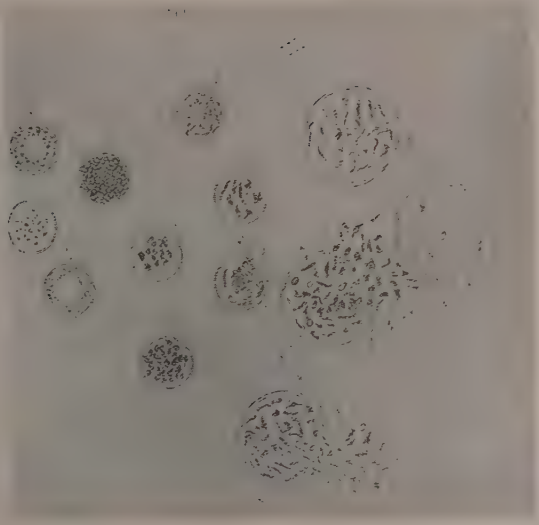


Fig. 9

Coccidioides immitis.

Endoesporulação. — Forma aguda, segundo Posadas.

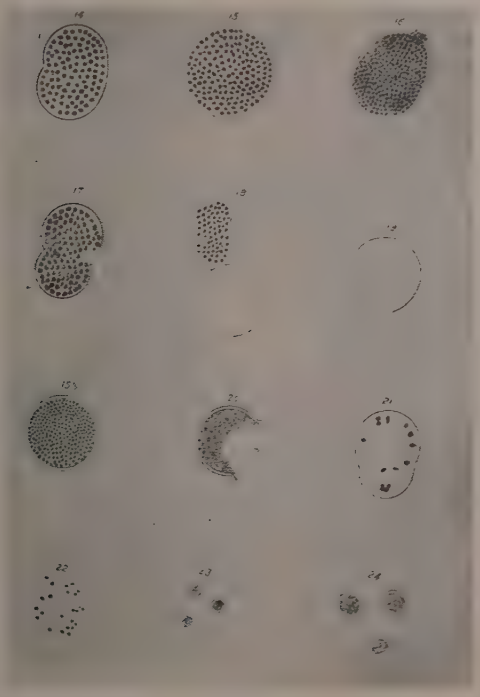


Fig. 10

Coccidioides immitis.

Endoesporulação nos tecidos parasitados, segundo Rixford e Gilchrist.

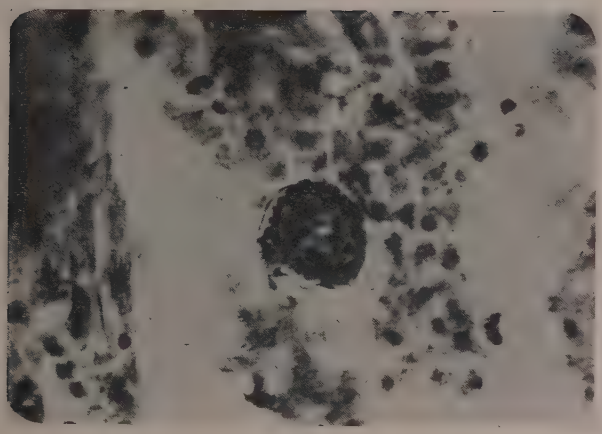


Fig. 11

Coccidioides immitis.

Endoesporulação nos tecidos, segundo **F. de Almeida.**

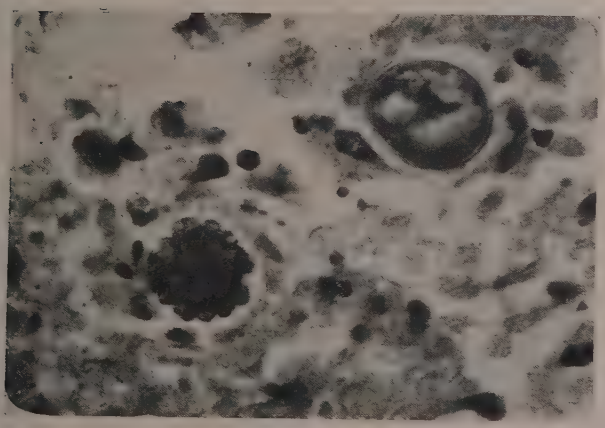


Fig. 12

Coccidioides immitis.

Endoesporulação nos tecidos, segundo **F. de Almeida.**

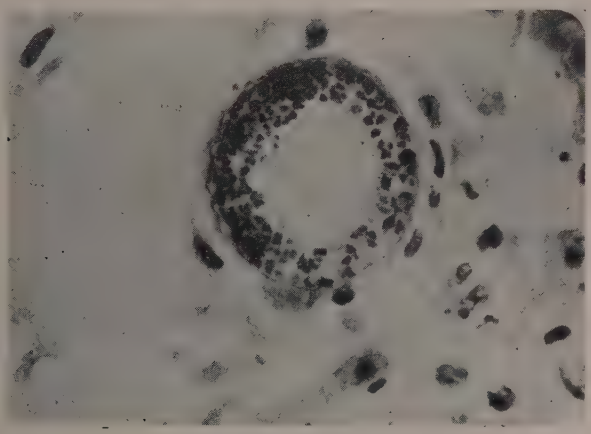


Fig. 13

Coccidioides immitis.

Endoesporulação nos tecidos, segundo **F. de Almeida.**

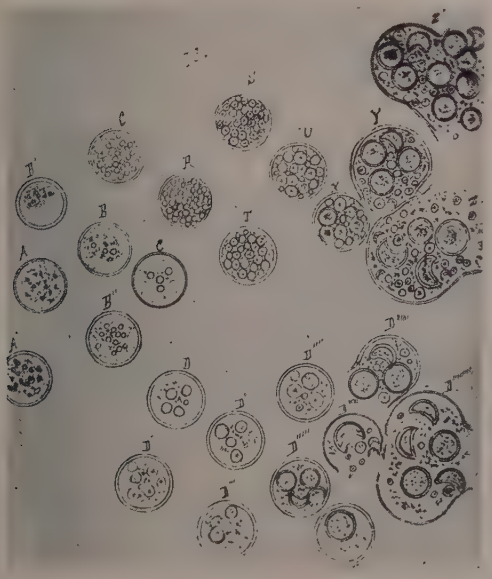


Fig. 14

Coccidioides immitis.

Endoesporulação. Fórma chronica, segundo **Posadas.**

Fig. 15

Coccidioides immitis.

Endoesporulação, segundo **Rixford** e **Gilchrist.**

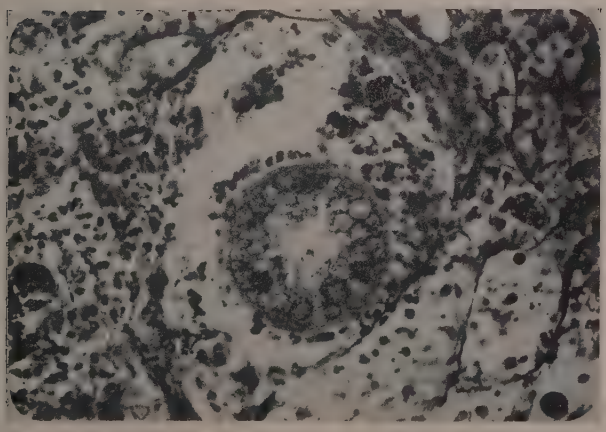


Fig. 16

Coccidioides immitis.

Endoesporulação, segundo **F. de Almeida.**

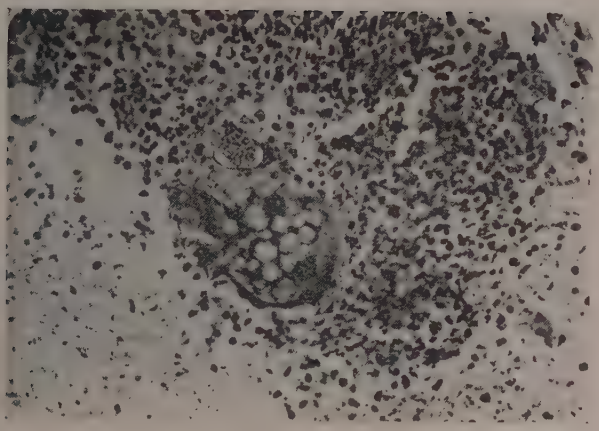


Fig. 17

Coccidioides immitis.

Endoesporulação. — Endoesporos já em multiplicação, segundo F. de Almeida.

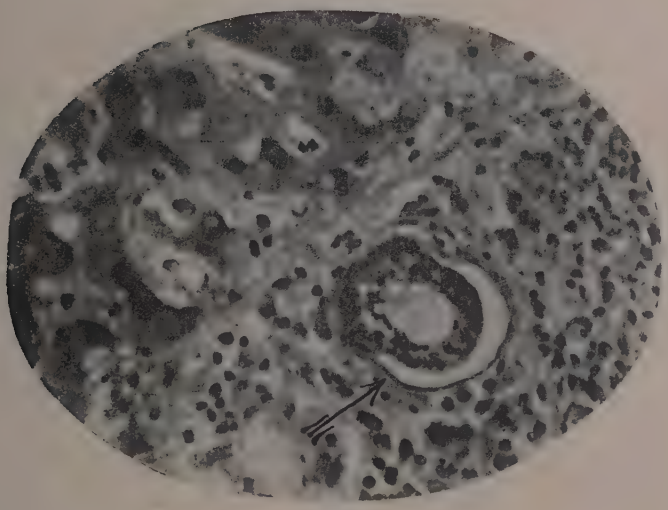


Fig. 18

Coccidioides immitis.

Endoesporulação. — Libertação dos espóros. Ruptura da membrana, segundo F. de Almeida.

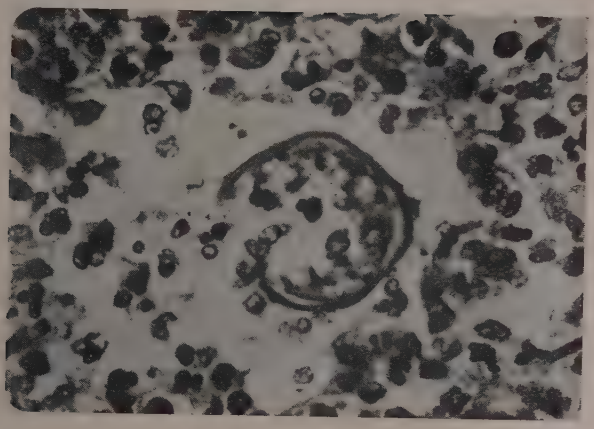


Fig. 19

Coccidioides immitis.

Libertação dos espóros. Ruptura da membrana, segundo **F. de Almeida.**

Fig. 20

Coccidioides immitis.

no pús, — Libertação dos esporos pela ruptura da membrana, segundo **F. de Almeida.**

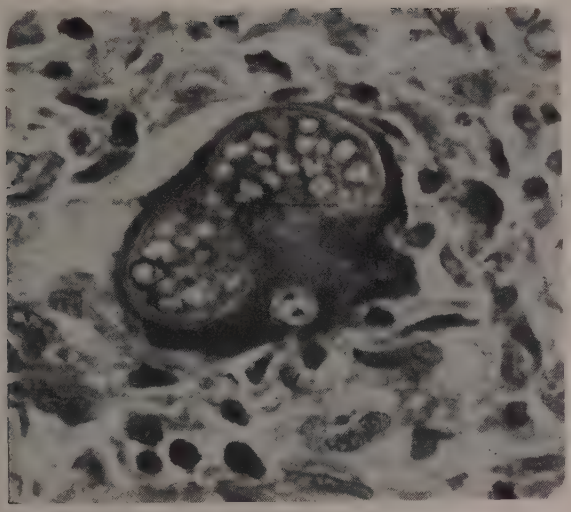


Fig. 21

Coccidioides immitis.
Libertação dos espóros pela ruptura da membrana, segundo **F. de Almeida.**

Fig. 22

Coccidioides immitis.
Generalisação das lesões em cobaya, segundo **F. de Almeida.**

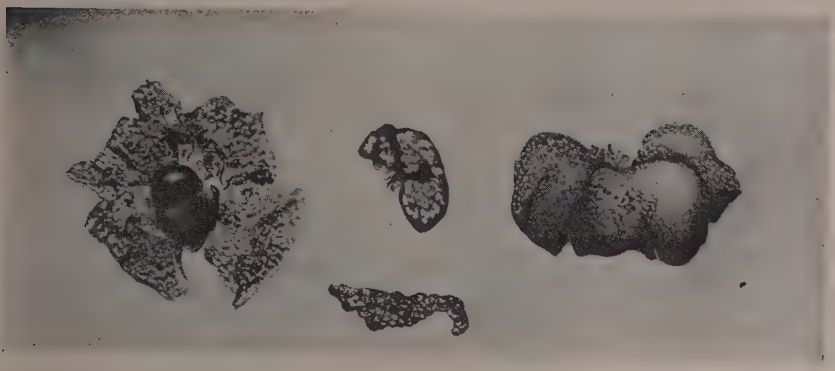


Fig. 23

Coccidioides immitis.

Lesões pulmonares, hepaticas, esplenicas, segundo **Posadas**

Fig. 24

Coccidioides immitis.

Abcessos das vertebras, segundo verificação de **Pullford** e **Larson.**

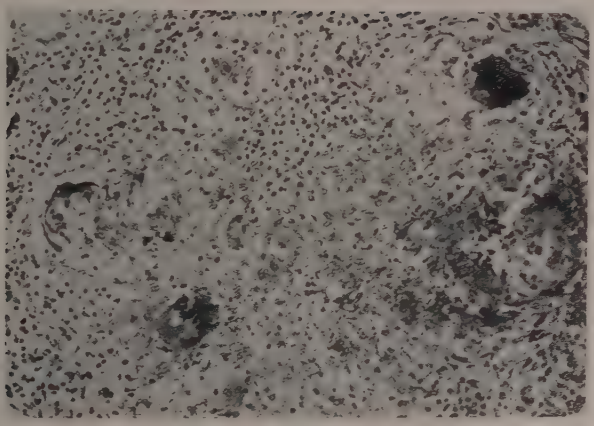


Fig. 25

Coccidioides immitis.

Lesões renaes. Gigantocytos englobando o parasito.
F. de Almeida.

Fig. 26

Coccidioides immitis.

Lesões cutaneas da face e horax.
Caso de Zeisler.

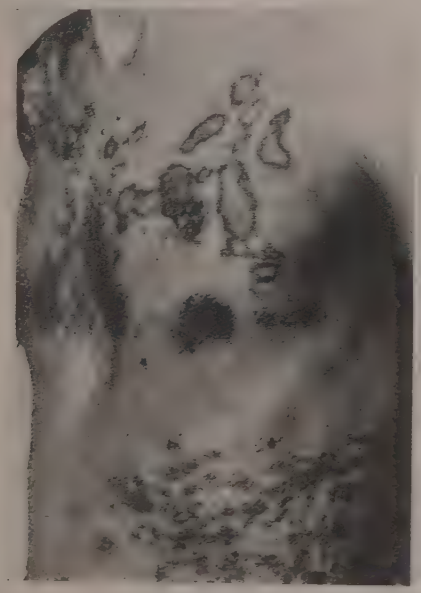


Fig. 27

Coccidioides immitis.

Lesões cutaneas do tronco. Mesmo caso
que a figura 26, Zeisler.

ções allergicas em cobayas. Outros autores ensaiaram ainda as reacções de agglutinação, fixação de complemento e intradermicas, com resultados discordantes.

JACOBSON (56) usou um filtrado de culturas que inoculou em animaes e homens demonstrando a existencia de uma reacção cutanea allergica especifica.

DIAGNOSTICO e PROGNOSTIVO — O diagnostico depende em grande parte da qualidade do material que se possue. Vimos, paginas atraz, qual a marcha que deve ser seguida. Uma vez estabelecido, é muito variavel o prognostico.

Nos casos de localisações cutaneas exclusivas, o tratamento pode trazer melhoras e mesmo cura. Desde, porém, que haja generalisação da molestia, ou compromettimento de algum orgão interno, o prognostico é muito reservado. Pode-se mesmo dizer que a cura é quasi impossivel.

TRATAMENTO — Tentado por medicamentos diversos, têm sido muito incertos e mesmo desanimadores os resultados. Dentre esses numerosos medicamentos convem mencionar os ioduretos, crystal violeta, violeta de genciana, tartaro emetico, raios X, cirurgia, etc.. Ultimamente porém, alguns autores norte-americanos entre os quaes merece referir JACOBSON (47) vêm utilisando com resultados satisfactorios o cobre colloidal e *coccidioidina B.*

Refere esse autor as optimas melhoras que alguns doentes apresentam com o processo que cita, melhoras essas que estão em relação directa com a fórma da molestia.

Até o momento presente não se conhece, porém, um medicamento que seja especifico.

CAPITULO VIII

Pseudococcidioides mazzai [1]
(O. DA FONSECA, 1928).
Mycose Laryngéa (MAZZA e PARODI)

Em 1927, MAZZA e PARODI (57) na Republica Argentina, tiveram ensejo de estudar material histopathologico proveniente da necroscopia de um individuo natural do Chaco argentino e que em vida fôra portador de um abcesso prelaryngeu. Esse abcesso após

(1) Estudos ultimamente feitos permittiram-nos chegar á conclusão de que o *Pseudococcidioides mazzai* é identico ao *Coccidioides immitis*. — Ver, para mais clareza, o trabalho publicado no Vol. VII dos Annaes da Faculdade de Medicina de São Paulo, 1932.

uma intervenção cirurgica fistulisou. Considerado o processo como de natureza tuberculosa, não foi feita tentativa alguma de cultivo do seu pús, vindo o doente a fallecer algum tempo depois.

A necroscopia revelou um tumor com as dimensões de uma nóz, localisado no larynge e constituido por tecido de granulação. Fixado em formol foi o material desse tumor enviado a Mazza e Parodi. Estudando os cortes histologicos encontraram um parasito, cuja morphologia permittiu a esses autores considerarem-no semelhante ao *C. immitis* de Posadas. Publicaram então, uma nota prévia intitulada "Micosis laringéa com parasitos analogos a los megalosporidios de Posadas". Um anno mais tarde, depois de observações minuciosas de numerosos preparados, publicaram os mesmos autores (58) novo trabalho denominado "Una micosis chaquena de la laringe causada por um nuevo tipo de hongo" no qual apresentaram um estudo morphologico mais completo do parasito.

Segundo sua opinião, o problema parasitologico a resolver com o cogumelo em questão, "é, saber primeiramente, se elle é identico ao *Coccidioides* de Posadas e, em segundo logar, se sua acção pathogenica, se traduz pelo desenvolvimento da affecção denominada pelos norte-americanos — *Granuloma coccidioidico*, com suas particularidades bem definidas, que ataca os adultos, de marcha subaguda ou chronica e terminação sempre fatal". "As fórmas parasitarias", continuam os autores platinos, "dos multiplos preparados que possuimos, nos impressionam pela grande semelhança si bem que não perfeita, que apresentam com o *Coccidioides immitis*".

Quanto ás lesões histopathologicas, verificaram ainda que o parasito está incluido em um tecido proliferante de granulação, com abundantes fibroblastos e infiltrado leucocytario e que em varios pontos apparecem processos de necrose.

As cellulas gigantes, tão communs em muitos processos inflammatorios e especialmente naquelles de evolução chronica, não foram vistas, pelos autores citados, nos preparados que examinaram.

No mesmo numero da revista em que vem inserto o 2.º trabalho de Mazza e Parodi, encontra-se o optimo estudo de Olympio da Fonseca Filho (59), denominado "Ensaio de revisão das blastomycoses sul-americanas."

O illustre patricio, chefe da secção de Mycologia do Instituto Oswaldo Cruz, estuda ahi o parasito de Mazza e Parodi e descreve-o, como genero e especie novas, denominando-o *Pseudococcidioides mazzai*.

Desse trabalho extrahimos os dados seguintes :

Cogumelos conhecidos até o presente só em condições de parasitismo do homem, são constituidos por elementos arredondados, a principio unicellulares, dividindo-se depois em grande numero de cellulas que por sua vez se convertem em outros tantos esporos endo-

genes, cuja libertação se faz pela ruptura da dupla membrana que envolve o parasito. Pode-se observar no interior desses elementos grupos de 2 a 15 e mesmo mais esporos.

Morphologia — Esses parasitos a principio unicellulares, têm uma fórma espherica ou ligeiramente ovoide, ás vezes deformados em campanulas, em meia lua, etc..

Não se encontram fórmas de gemmação, mas acontece que 2 ou 3 parasitos se juxtapõem simulando um brotamento. Facilmente, porém, se verifica que essa reunião é puramente apparente.

As dimensões variam entre 3 a 80 micra.

A membrana envolvente é espessa, continua, lisa, anhysta, de duplo contorno, não raro ondulada. Nos preparados corados pelo Giemsa ella, nas fórmas jovens, se apresenta descorada e nas mais desenvolvidas é côr de rosa. Essa membrana se rompe para dar sahida aos esporos já maduros.

O protoplasma é de estructura alveolar, enchendo, ás vezes, todo o espaço comprehendido pela membrana cellular, outras vezes se reune em massas compactas adherentes em alguns pontos da membrana, originando-se desse facto, vacuolos.

Esses vacuolos são constantes, não raro unicos e tão volumosos que enchem quasi completamente a cellula. No momento de reproducção formam-se fendas radiadas perpendiculares a membrana cellular. Essas fendas correspondem mais ou menos a granulações chromophilas em torno das quaes se dispõe. Continuando o processo de divisão apparecem um ou dois planos de secção com fendas agora parallelas á membrana do parasito.

As cellulas recem-formadas têm um contorno quasi polyedrico e soffrem novos processos de divisão. Os novos planos formados não guardam parellelismo com os anteriormente formados, dahi resultando cellulas com 2 ou 4 elementos e mais tarde com muito maior numero. No fim de certo tempo os elementos recem-formados se arredondam e cercam-se tambem de uma membrana de duplo contorno, constituindo assim os esporos.

Estes mantem-se reunidos em grupos de 2 a 14 ou mesmo 15 e mais elementos até serem definitivamente postos em liberdade, pela ruptura da membrana cellular. Livres, os esporos se apresentam de protoplasma reunido em torno de um vacuolo central, encerrando uma ou duas massas chromaticas punctiformes e cercadas de membrana pouco espessa, porém, já de duplo contorno inteiramente incolor nos preparados corados pelo methodo de Giemsa. Não raro encontram-se no tecido parasitado membranas vasias, e, ás vezes, em seu interior se encontram leucocytos mono e polynucleares. Figs. XXVIII, XXIX e XXX.

Da fórma cultural nada se conhece, bem como da parte experimental.

Estudando a morphologia do *C. immitis*, F. de Almeida (3) acha ser esse fungo muito semelhante ao *Pseudococcidioides* e baseia sua hypothese em preparados do germen norte-americano que possue. Não pode, porém, levar mais longe suas considerações, diz o observador paulista, por não possuir ainda material do caso de Mazza e Parodi.

Em um seu trabalho (36) apresenta uma microphotographia (Fig. XXXI) que lembra o *Pseudococcidioides mazzai*.

CAPITULO IX

Paracoccidioides brasiliensis

(Splendore, 1912 - emend. F. de Almeida, 1929 - 1930).

Granuloma paracoccidioidico

Historico — O *Granuloma paracoccidioidico* é uma affecção morbida relativamente commum no Brasil onde, segundo dados colhidos por F. de Almeida foram observados até 31-XII-931, 257 casos.

Estudaremos mais adeante sua Epidemiologia.

Datam já de muitos annos as primeiras observações da entidade morbida cujo estudo ora fazemos e pelo que nos foi dado deduzir da analyse bibliographica feita, não foi ainda observada noutro paiz, a não ser no Brasil. E' a Lutz (60) que devemos o estudo dos primeiros casos, verificados em São Paulo em 1905 e publicados no "Brasil Medico" em 1908.

De suas observações chegou Lutz a suspeitar fosse o germen responsavel por seus casos, differente daquelle estudado por Posadas, na Argentina.

Lutz assevera nunca ter encontrado as formações endogenas typicas observadas pelo pesquisador platino. Não punha em duvida a sua existencia no caso descripto por Posadas porque reconhecia o valor das pesquisas e a extrema meticulosidade desse autor.

Já a observação inicial desse pesquisador patricio, estabelece uma primeira duvida quanto a identidade do fungo brasileiro e do argentino e norte-americano.

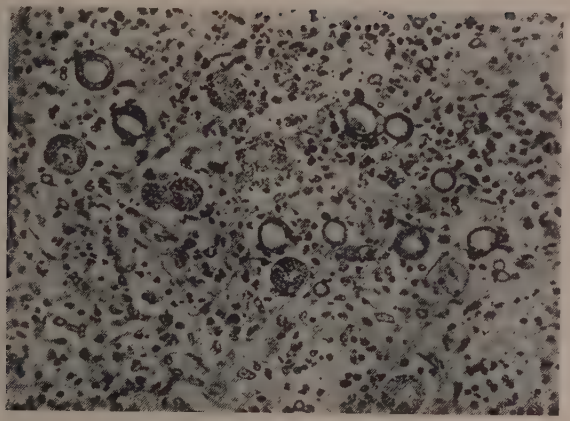


Fig. 28

Pseudococcidioides mazzai

Formas vegetativas e de reproducção, segundo
O. da Fonseca.

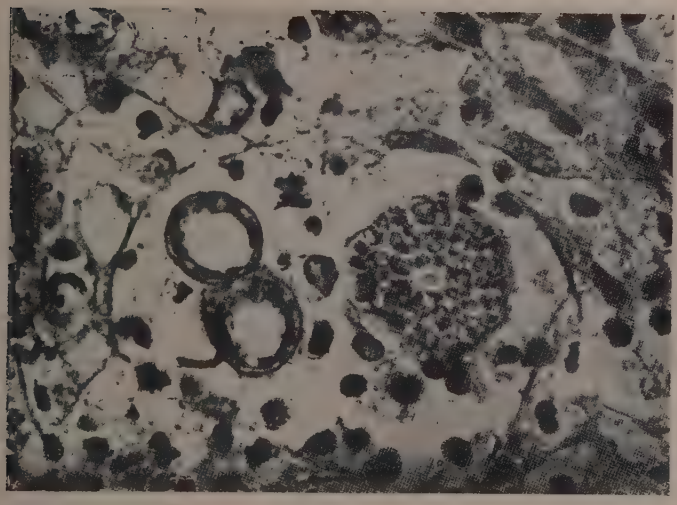


Fig. 29

Pseudococcidioides mazzai

Fórmas vegetativas e de reproducção, segundo
O. da Fonseca.

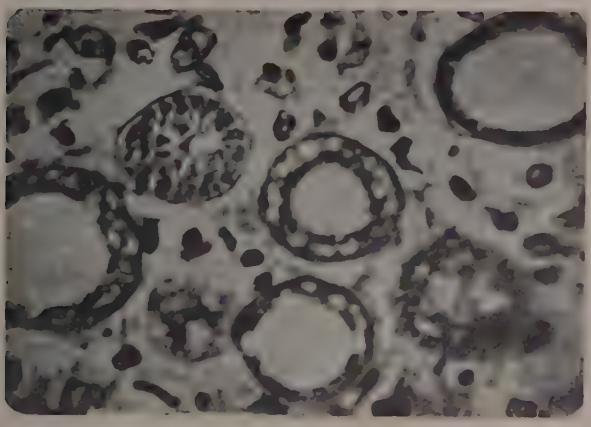


Fig. 30

Pseudococcidioides mazzai

Fórmas vegetativas e de reproducção.
O. da Fonseca.

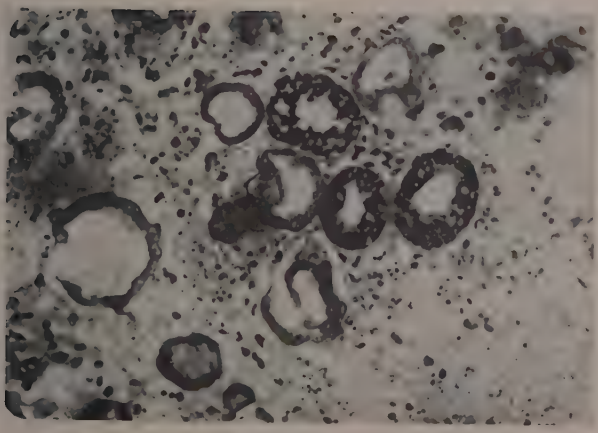


Fig. 31

Coccidioides immitis.

Fórmas vegetativas e de reproducção, segundo
F. de Almeida.

Ainda em 1908 CARINI (61) publica uma outra observação.

SPLENDORE (62, 63, 64) acompanha durante algum tempo varios casos e estuda cuidadosamente o seu parasito, para em 1912 considerá-lo como pertencendo ao novo genero *Zymonema*, especie *brasiliense*, genero esse creado em 1909 por DE BEURMANN e GOUGEROT.

Nos dois primeiros trabalhos descreve SPLENDORE o aspecto que assumem os jovens parasitos em torno da cellula em multiplicação. Depois dessas primeiras observações começa a nova entidade morbida a se tornar mais conhecida e numerosos outros casos são dados á publicidade, já não só em São Paulo mas tambem no Rio de Janeiro onde RABELLO (65) TERRA (66, 67) e GASPAR VIANNA (68, 69) tão cedo roubado á vida, descrevem minuciosamente as manifestações clinicas e anatomo-pathologicas determinadas pelo cogumelo. Succedem-se rapidamente novos casos e, já em 1914, em sua these inaugural, OSWALDO PORTUGAL (70) refere 34 casos da molestia. A blastomycose, como é então denominada a nova nosologia, é motivo para varias theses apresentadas á Faculdade do Rio de Janeiro: J. CASTRO CARVALHO (71), 1911; PEDRO DIAS DA SILVA (72, 73), 1912; GOMES CRUZ (74), 1913; RENATO KEHL (75), 1915.

Assim chegamos até 1919, quando em São Paulo, ALEXANDRINO PEDROSO (26), em seu trabalho intitulado: — "Algumas considerações sobre *Coccidioides immitis*", termina dizendo: O *Coccidioides immitis* divide-se *sempre* por esporulação e *nunca* por gemmulação, ao passo que os Blastomycetos sempre se dividem por gemmulação e *nunca* por esporulação.

Vem dahi a confusão do *Coccidioides immitis* observado nos Estados Unidos, com o nosso cogumelo.

Nesse mesmo anno HABERFELD (76), em São Paulo, publica seu trabalho denominado "Granuloma ganglionar maligno de origem blastomycetica", no qual estuda o cogumelo e denomina-o de *Zymonema histosporocellularis*.

Em 1921, ARANTES (77) apresenta á Faculdade de Medicina de São Paulo, sua these inaugural — "Granuloma maligno de origem Coccidioide", — na qual estuda varios casos da molestia.

Apparecem ainda, no Rio de Janeiro, as theses de R. TELLA (78) e MANZOLI (79).

Avolumam-se os novos trabalhos, agora visando estabelecer com precisão qual o parasito exacto e qual sua posição systematica.

Neste particular destacam-se, no Rio de Janeiro, os estudos de O. DA FONSECA, só ou em colaboração com AREA LEÃO (2, 23, 80, 81, 82) que em uma serie grande de publicações, precisam como agente etiologico o *Coccidioides immitis* e classificam-no entre as Protomycetaceas. Em São Paulo, F. DE ALMEIDA (32, 33, 34, 35, 36) tambem em uma serie de publicações, estuda comparativamente o parasito brasileiro e o norte-americano e chega a considera-los differentes, estabelecendo para o primeiro o novo genero *Paracoccidioides* especie *brasiliensis*. No momento actual duas correntes se apresentam, no tocante ao agente etiologico da blasto-

mycose brasileira, uma de São Paulo, considerando o *Paracoccidioides brasiliensis* e outra do Rio de Janeiro sustentando ainda o *Coccidioides immitis*. As duas ultimas theses inauguraes, de PIRAGIBE DA SILVA (83), em São Paulo e WALDEMAR BASGAL (20), no Rio, attestam o que acima vae dito.

Epidemiologia — Percorrendo a bibliographia indigena vamos encontrar os casos de Granuloma paracoccidioidico distribuidos irregularmente pelo paiz, verificando-se que sua notificação se faz apenas em poucos Estados quer pela irregular distribuição da molestia quer pela difficuldade do diagnostico.

Para se ter uma idéa mais clara do assumpto expressaremos por numeros a distribuição da molestia no Brasil.

Para tal fim lançaremos mão dos dados fornecidos por differentes autores. Até 31-XII-31, tinha F. DE ALMEIDA (84) 257 casos fichados e distribuidos como se verifica no quadro abaixo.

ESTADOS	CASOS
São Paulo	174
Rio de Janeiro	36
Minas Geraes	18
Bahia	8
Matto Grosso	2
Goyaz	1
Pernambuco	1
Desconhecido	17
	257

O numero 257 de modo algum representa a realidade e cremos mesmo esteja muito longe da verdade, principalmente levando-se em consideração as difficuldades de diagnostico apresentadas pela molestia. Além disso muitos doentes habitando longinquas paragens do territorio nacional, succumbem victimados pelo terrivel cogumelo, antes que tenham procurado qualquer recurso medico.

O quadro acima nos dá, para o Estado de São Paulo, 213 do total, o que é facil de se comprehender, por serem as pesquisas do autor do trabalho, de onde tiramos estes dados, feitas principalmente naquelle Estado. Desse modo poude ainda o mesmo autor estabelecer a distribuição da molestia pelos differentes municipios do referido Estado, conforme o quadro abaixo, que reproduzimos, figura XXXII.

A mycose que estudamos, do mesmo modo que muitas outras, ataca indistinctamente individuos de qualquer nacionalidade, raça, edade ou sexo, apresentando uma incidencia maior entre os lavradores. Este facto tem sua explicação, por se tratar de uma molestia produzida por um cogumelo que, segundo todas as probabilidades existe livremente na natureza e só accidentalmente se adapta ao organismo humano ou animal.

Ao que sabemos, até hoje no Brasil não foi verificado um unico caso expontaneo em animaes.

Existem provavelmente casos occorridos no gado vaccum, mas cuja verificação não foi feita por serem considerados clinicamente como de tuberculose.

Passemos agora a considerar a distribuição da molestia de accôrdo com a nacionalidade dos pacientes. Os dados deste quadro como dos demais são tambem retirados do trabalho de F. DE ALMEIDA (84).

NACIONALIDADES	CASOS
Brasileiros	141
Hespanhóes	30
Japonezes	29
Portuguezes	18
Italianos	16
Syrios	4
Hungaros	2
Outras nacionalidades	8
Desconhecida	9
	257

Pensam alguns autores que os japonezes são mais predispostos á molestia ; devemos, porém, levar em consideração que no Est. de São Paulo elles se entregam, de preferencia, aos trabalhos agricolas e seu numero, naquelle Estado, segundo nos foi dado averiguar, orça por 120.000.

Dissemos ha pouco serem os lavradores, isto é, os individuos que se entregam aos affazeres agricolas, os mais attingidos pelo fungo. Com effeito, si levarmos em conta os dados do quadro abaixo, veremos que apesar de em mais de $^1/_3$ não haver indicação da profissão, nos $^2/_3$ restantes, mais de metade dos casos é de lavradores. Segundo é nosso pensamento, mais de metade dos casos verificados é de individuos ligados aos misteres agricolas.

PROFISSÃO	CASOS
Lavradores	89
Trabalhadores	32
Empregados	16
Profissões varias	22
Não referida	98
	257

No que respeita ao sexo, é o masculino o mais attingido pelo mal, facto que tem sua explicação nas profissões de ambos os sexos. Vivendo a mulher no recesso do lar, está mais ao abrigo das injurias que a todo o momento assaltam o homem em seus multiplos affazeres.

O quadro abaixo nos dá relação da differença que acima accentuamos.

SEXO	CASOS
Masculino	228
Feminino	22
Não referido	7
	257

Em relação á edade, a molestia tambem não demonstra predilecção, pois ella pode attingir indistinctamente individuos de todas as edades. E', porém, mais frequente durante o periodo de maior actividade do homem, isto é, dos 20 aos 50.

Encontramos na litteratura referencia de um só caso abaixo de 10 annos, (85) ao passo que ha varios acima dos 60, conforme nos mostra o quadro :

EDADE	CASOS
0 a 10	1
10 a 20	34
20 a 30	55
30 a 40	42
40 a 50	52
50 a 60	36
mais de 60	12
Edade não referida	25
	257

Dissemos mais acima serem indistinctamente atacadas as differentes raças victimadas pela entidade morbida que estudamos. O quadro abaixo, disso nos informa.

RAÇA	CASOS
Branca	171
Amarella	29
Parda	17
Preta	15
Não referida	25
	257

Ainda um ultimo quadro com o fim de nos informar sobre o estado civil dos pacientes dos casos conhecidos.

ESTADO CIVIL	CASOS
Solteiros	71
Casados	102
Viuvos	8
Não referido	76
	257

AGENTE ETIOLOGICO — *Paracoccidioides brasiliensis* (SPLENDORE, 1912) emend. F. DE ALMEIDA, 1930.

SYNONYMIA — *Zymonema brasiliense* — SPLENDORES, 1913.

Zymonema histosporocellularis — HABERFELD, 1919.

Coccidioides immitis, Coccidioides brasiliensis — F. DE ALMEIDA.

Coccidioides histoporocellularis — O. FONSECA (in ZEISLER, 51).

MORPHOLOGIA — O *Paracoccidioides brasiliensis* é um cogumelo cuja morphologia varia conforme o consideramos em parasitismo humano ou animal, ou em vida saprophytica, isto é, em culturas.

Quando em parasitismo apresenta-se sob a forma de cellulas espherica com diametro que varia desde alguns micra até cerca de 30.

Apresenta-se, quando examinado a fresco, (pús) entre lamina e laminula, como cellulas refringentes, tendo uma dupla membrana nitida, isoladas ou reunidas em grande grupos. Geralmente encontramos uma cellula rodeada de pequenas outras a ella ligadas por pediculos. (Fig. XXXIII). Esses pequenos elementos sob a fórma de pequeninas formações saem do elemento mater e durante um certo tempo a elle ficam ligados. Quando se usa um processo qualquer de coloração verifica-se que existe um ou mais vacuolos, cheios de liquido, no qual são vistos minusculos elementos dotados de activissimos movimentos brownianos.

Com os corantes em cuja composição entra o Sudan III os vacuolos dão a reacção da gordura e apresentam-se corados em laranja. Nos tecidos após fixação e coloração apresenta-se o *Paracoccidioides brasiliensis* com o mesmo aspecto, isto é, cellulas espherica com membrana de duplo contorno, ás vezes, bem visivel. O cytoplasma constituido pela massa protoplasmatica rica em gordura, glycogenio e granulações siderophilas, é recalcado para a peripheria da cellula por um ou mais vacuolos. Quando corados esses vacuolos se apresentam claros e cercados por uma porção chromatica compacta que assume aspectos muito diversos.

Nos elementos que se vão multiplicar, a massa chromatica torna-se menos compacta, ha uma fragmentação, (Fig. XXXIV) e em certos casos pode-se ver uma infinidade de pequeninos elementos mal differenciados e que aos poucos vão passando atravez a membrana, por pertuitos minusculos (Figs. XXXV, XXXVI). Uma vez fóra da cellula esses pequenos elementos a ella ficam ligados por um pediculo. (Fig. XXXVII). Crescem e apresentam-se com um aspecto que varia bastante, assim uns são esphericos, (Figs. XXXVIII e XXXIX) outros ovoides, outros ainda alongados, bacilliformes, etc.. (Figs. XL, XLI e XLII).

Depois de um tempo variavel, essas pequenas formações desligam-se do elemento que as gerou e são substituidas por outras, que por identico mechanismo vêm tomar seus logares.

Desse modo por descargas successivas, a cellula em reproducção se exgotta e fica finalmente constituida apenas pela membrana, que submettida a acção da pressão dos tecidos assume fórmas mui curiosas (Figs. XXXVIII, XLII). Muitas cellulas, ainda conservando restos da massa chromatica são encontradas com esses interessantes aspectos.

Os pequenos elementos dispostos em torno da cellula em multiplicação, dão a esta uma configuração que varia conforme é ella vista.

Si considerarmos uma cellula, medindo 15 a 20 micra e completamento envolvida por elles, teremos varios aspectos, que nos serão fornecidos consoante a porção da cellula apanhada pelo corte histologico. Em outros termos, uma cellula com diametro de 15 a 20 micra pode ser cortada pela navalha do microtomo 3 a 4 vezes, si fizermos cortes de 5 micra. Assim sendo teremos uma primeira porção constituida apenas pela parte que chamaremos calota superior e que apparecerá com o aspecto das figuras XXXV e XLIII (1) em que são vistos apenas os elementos externos a ella ligados. Um segundo corte nos dará a mesma cellula com morphologia bem diversa, figs. XXXVI, XXXVII, XLI.

Esta porção da cellula é constituida apenas pela membrana e alguns pequenos elementos a ella ligados, emquanto a parte central é occupada pelo vacuolo que, como vimos acima, recalca a massa protoplasmatica para a peripheria. A este aspecto é que muitos autores denominam de corôa envolvente de esporos. Facilmente interpretamos essa figura, pois a cellula está reduzida aqui, apenas a um disco. Finalmente teremos uma terceira porção da cellula egual a primeira. A explicação que apresentamos acima nos foi dada, fazendo cortes seriados e examinando-os successivamente.

Pelo que expuzemos verificamos que a reproducção do *Paracoccidioides brasiliensis*, tem logar, pela fragmentação da massa chromatica, apparecimento de innumeras e pequenissimas formações que não se individualisam claramente em esporos, como no caso do *Coccidioides immitis*, que emigram atravez a membrana e se libertam para terminar sua evolução fóra da cellula. Não vemos aqui a ruptura da cellula e libertação dos esporos como é a regra no *Coccidioides immitis*.

Em culturas o parasito se nos apresenta differente, as fórmas esphericas dão origem a longos filamentos myceljanos septados que apenas apresentam algumas formações consideradas como chlamydosporos. Nas culturas velhas, nas partes profundas ou em alguns meios pobres, pode o fungo apresentar aspectos mais semelhantes áquelles encontrados nos tecidos, porém, em meios ricos apparece sómente como filamentos.

Culturas — As culturas iniciaes do *Paracoccidioides brasiliensis* são de apparecimento muito demorado, em media 20 a 30 dias ; raramente têm inicio antes desse periodo de tempo.

O seu crescimento tambem se faz lentamente e a colonia, de regra, não attinge diametro muito grande, porque sobrevem o desseccamento do meio. Quando repicada em frasco de Ehrlenmeyer, garrafas de Roux ou outro recipiente, o diametro da colonia não vae além de 2 a 3 centimetros emquanto no mesmo espaço de tempo a colonia do *Coccidioides immitis* alcança facilmente 10 centimetros de diametro. O inicio das colonias se verifica pelo apparecimento de filamentos aereos ora de côr cinza, ora branca, semelhantes a aculeos. Com o evolver, a colonia vae se tornando branca como um floco de algodão e bastante parecida ás colonias pleomorphicas dos Dermatophytos. Olympio da Fonseca e Area Leão (2, 81) têm obtido colonias semelhantes ás do *Mycobacterium tuberculosis* ou do *Achorium schoenleini* não pleomorphisadas, desde que a cultura seja feita em meio pobre, como o agar simples pH = 7,4 ou caldo simples. Nessas colonias predominam as fórmas esphericas, semelhantes ás dos tecidos. Este aspecto tem sido obtido tambem em meios de prova de Sabouraud, desde que a cultura seja mantida a 37° C. (Donati e Manginelli (86)).

Nós mesmo já obtivemos esse aspecto cerebriforme em colonias iniciaes provenientes de pús e mantidas a 30°C. Desde, porém, que foram mantidas em temperatura ambiente esse aspecto desappareceu, predominando a fórma pennugenta branca.

Como vemos as culturas lentas e tardias do *Paracoccidioides brasiliensis*, contrastam com as do *Coccidioides immitis*, rapidas e vivazes.

Pathogenidade — Já desde o inicio do estudo da Blastomycose brasileira, foram falhos os resultados de experimentação em animal. Desde, porém, que a via testicular passou a ser utilisada, os resultados positivos alcançaram cifras bastante elevadas ; cerca de 90 % de inoculações positivas obtiveram Montenegro (87) e F. de Almeida (88). Esse successo se verifida, porém, exclusivamente com as cobayas, pois outros animaes utilisados mostraram-se inadequados para tal fim. Facto muito importante, é que a inoculação testicular determina lesões apenas locaes, raramente (89) se extendendo o processo a outros pontos do organismo infectado. Já tal facto se não observa com o *Coccidioides immitis* que injectado quer por via testicular, quer cutanea, quer peritoneal, dá, via de regra, lesões multiplas, sendo o pulmão attingido na quasi totalidade dos casos. A generalisação da molestia é pois frequentissima para esse germen quer o animal utilisado seja a cobaya, o camondongo ou outro.

Granuloma paracoccidioidico

O *Granuloma paracoccidioidico*, denominação proposta por F. de Almeida (37) é uma mycose que existe endemicamente no Brasil, assignalada já em varios Estados, como vimos mais acima, tendo sido ultimamente mui grande o numero de casos verificados. Isto se deve provavelmente ao facto de serem hoje em dia mais perfeitos os processos e meios de diagnostico.

Synonymia — Conhecida geralmente sob a denominação de blastomycose, tem sido no entretanto designada por uma serie grande de denominações ; *Granuloma paracoccidioidico* – F. de Almeida ; *Granuloma coccidioidico, Blastomycose, Hyphoblastomycose* – Lutz ; *Zymonematose* – Splendore ; *Granuloma Ganglionar Maligno de origem Blastomycetica* – Haberfeld ; *Coccidioideose Papillomatosa* — S. P. de Magalhães ; *Blastomycose Hepato-Splenо-Ganglionar* – Pedro dias e Souza Campos ; *Lymphogranuloma ganglionar maligno de origem "Coccidioide"* – Arantes, etc..

Já vimos que é u'a molestia que attinge de preferencia os individuos que se entregam á lavoura não tendo predilecção por sexo, edade, raça ou nacionalidade. Estudaremos agora suas

Manifestações clinicas — Descrevem os autores (90) para o *Granuloma paracoccidioidico*, duas modalidades clinicas diversas, mas que não raro estão intimamente ligadas entre si de modo a ser extremamente difficil estabelecer uma differenciação entre ambas.

São ellas : 1.ª a fórma lymphatico tegumentar.
2.ª a fórma lymphatico visceral ou interna.

Compulsando a já não pequena litteratura indigena sobre o assumpto, veremos que a 1.ª fórma, a lymphatico-tegumentar é, via de regra, uma primeira etapa da 2.ª fórma.

São bastante raros os casos em que se observa uma fórma cutanea pura sem compromettimento da mucosa buccal. Encontram-se, porém, numerosos casos em que a lesão inicial se observa na mucosa da parte anterior da bocca e depois, aos poucos, ganha os labios e a pelle adjacente.

Em outros casos não raro podemos encontrar lesões cutaneas multiplas, attingindo mesmo muitas dezenas, conforme uma observação de Abilio de Castro, na 4.ª Enfermaria de Medicina Homens da Santa Casa de São Paulo. O caso deste observador é muito interessante por ter apresentado o paciente numerosos nodulos por todo o corpo inclusive rosto e membros, nodulos esses diagnosticados a principio como de origem cystercosica, tendo sido, porém, verificado pelo exame histopathologico de um delles que se tratava da blastomycose brasileira, localisada em ganglios superficiaes. Pou-

co tempo depois appareceram lesões ganglionares profundas, seguidas de lesões hepato-esplenicas, fallecendo o docnte com o processo disseminado até ao tecido osseo e pulmonar.

Regra geral, porém, as lesões cutaneas se verificam na face e são secundarias as lesões da mucosa buccal. As lesões assestadas na mucosa buccal apresentam-se como ulcerações pouco profundas, de bordos não muito elevados, caracterisando-se principalmente pelo aspecto granuloso com um pontilhado amarello em fundo vermelho brilhante. Essas lesões localisam-se, ora na lingua, ora na uvula, bochechas, gengivas, mas principalmente nas amygdalas. (figs. XLIV, XLV, XLVI, XLVII).

De accordo com a posição da lesão, a molestia durará mais ou menos tempo, isto é, mais rapida si a lesão inicial é amygdaliana e mais lenta si situada na parte anterior da bocca.

Essas lesões determinam, geralmente, uma abundante syalorrhéa, não são muito dolorosas, trazem, porém, perturbações á mastigação e deglutição. Via de regra são rapidamente seguidas de enfartamento dos ganglios regionaes. (Fig. XLVIII). Não raro as lesões são muito discretas, passando mesmo despercebidas, só tendo os doentes, despertada a attenção para o enfartamento ganglionar cervical.

A segunda fórma — lymphatico visceral é observada principalmente nos casos em que as lesões da mucosa buccal são muito fugazes e antes que se apresentem enfartados os ganglios cervicaes apparecem lesados o baço, figado e principalmente os ganglios abominaes. Este typo muito frequente no Estado de São Paulo permittiu as denominações de *Blastomycose Hepatoespleno-Ganglionar* dada por Dias da Silva e Souza Campos (91, 92, 93) e *Granuloma Ganglionar Maligno de origem Blastomycetica*, de Haberfeld (76). O diagnostico clinico desta fórma é muito difficil e muitas vezes impossivel, sem o concurso do laboratorio. Esses ganglios abdominaes augmentam, ás vezes, extraordinariamente de volume, chegando a formar massas tumoraes com o volume da cabeça de um feto. Acontece não raro suppurarem os ganglios inguinaes e romper-se para o exterior o que facilita o diagnostico pelo exame do pús.

Raramente, porém, acontece romper-se um ganglio profundo suppurado. F. de Almeida e Lourival Santos (94, 95) observaram um curioso caso de ruptura de um ganglio do epigastro dando uma peritonite localisada. Apesar de feita uma laparotomia exploradora, o diagnostico não foi estabelecido. O doente veio a fallecer subitamente, pouco tempo após, com uma peritonite generalisada. Pela necroscopia, verificaram os autores citados, ter havido uma perfuração do estomago, devido a corrosão da serosa e muscular, e ruptura da mucosa em consequencia da pressão interna do estomago. Em virtude dessa ruptura houve transvasamento do bolo alimentar na cavidade abdominal, determinando uma segunda peritonite, generalisada. Como vimos, a lesão inicial é geralmente da mucosa buccal, só mais tarde passando aos orgãos do abdomen. Um caso

tambem curioso é o referido por Levy Sodré (96), ainda em São Paulo, e no qual a penetração do parasito se fez pelo anus. Apresentava o paciente uma dysenteria rebelde, tendo o autor citado, verificado pela rectoscopia a existencia de uma rectite. O exame histopathologico de material retirado por biopsia, permittiu estabelecer o diagnostico da molestia, que evolveu, vindo o doente a apresentar depois lesões dos ganglios abdominaes e mais tarde dos cervicaes.

Monteiro e Fialho (97) observaram uma localisação perineo-ano-rectal do parasito e cujas lesões curaram pela electrocoagulação.

As lesões osseas e pulmonares tão communs nos casos de *Granuloma coccidioidico* nos Estados Unidos, parecem raras no *Granuloma paracoccidioidico*. Lourival Santos e F. de Almeida (95) apresentaram um trabalho em que se referiam a 23 necroscopias, tendo sido em apenas 3 encontradas lesões pulmonares. Este facto está em contraste visivel com o *Granuloma coccidioidico* onde os pulmões constituem, como vimos acima, o ponto de predilecção do fungo.

Devemos accrescentar que uma vez as lesões em franca evolução os doentes têm suas forças diminuidas gradativamente, indo o estado geral se tornando cada vez mais precario até sobrevir a morte por cachexia ou por u'a molestia intercorrente. Quando na segunda phase, na segunda fórma clinica, podem os doentes apresentar febre. A molestia pode evolver rapidamente para a morte ou permanecer estacionaria e durar muitos mezes e mesmo annos. O exito lethal é, porém, o allivio final do paciente e de seus medicos assistentes, pois a respeito de therapeutica nada se tem conseguido de positivo.

Lesões Anatomo-pathologicas — Já desde as primeiras observações da nossa blastomycose que os estudos anatomo-pathologicos mereceram acurada attenção por parte dos especialisados. Os estudos cuidadosos de Gaspar Vianna (68, 69), Haberfeld (76, 98,99), Lordy (28), Rocha Lima (1) e tantos outros, contribuiram para que hoje em dia nada ou pouco de novo se tenha a dizer.

Dando o quadro anatomo-pathologico typico procuraremos focalisar os pontos mais interessantes.

Conforme vimos ao tratar das manifestações clinicas, o *Granuloma paracoccidioidico* attinge principalmente os ganglios para depois alcançar outros orgãos.

Pela observação de alguns autores verifica-se que o granuloma tem uma accentuada predilecção pelo tecido lymphadenoide, que em certos casos funcciona como verdadeiro meio de cultura, pois o parasito ahi se desenvolve abundantemente.

Vejamos em rapidas palavras o que de mais importante se observa nos differentes orgãos.

Ganglios lymphaticos — Constituem, como dissemos, os pontos de predilecção do parasito e a medida que este invade o organismo os ganglios visinhos vão gradativamente augmentando de volume.

A principio têm a consistencia augmentada e chegam, quando isolados, a alcançar o volume de um ovo de gallinha. Depois soffrem um amollecimento, tornam-se fluctuantes e frequentemente se rompem dando sahida a um liquido cremoso, amarello esverdeado, em alguns casos. Este liquido é geralmente denominado pús, contrariamente a opinião de HABERFELD (76) que julga ser, já na tuberculose e escrophulose impropria esta denominação, com mais forte razão na blastomycose, onde esse liquido é formado *sómente por detritos gordurosos e germens e não por pyocytos.*

Quando reunidos, os ganglios podem em seu conjuncto attingir volumes bastante grandes, como o da cabeça de uma creança, figura XLIX. Ao corte esses ganglios podem deixar sahir todo o liquido necrosado e ficar reduzidos a cavernas irregulares.

Microscopicamente encontram-se dois aspectos bem distinctos: um com lesões recentes e outro com lesões muito antigas. No primeiro caso acham-se conservadas as cellulas inflammatorias e os fungos em numero mais ou menos elevado são encontrados livres ou phagocytados pelos gigantocytos que, ás vezes, se apresentam em grande quantidade. (Figuras L e LI). Entre as cellulas inflammatorias prevalecem as *plasmazellen.* Os leucocytos em pequeno numero a principio, tornam-se mais numerosos e vão se reunindo em torno dos fócos necrosados. Essas cellulas todas vão se alterando aos poucos e o quadro histologico passa então para o segundo typo, o das lesões antigas, em que de mistura com os cogumelos, o tecido se transformou em massa caseosa onde raramente se reconhecem restos inflammatorios, localisados de preferencia na capsula espessa do ganglio. Do tecido ganglionar nada mais se encontra.

Baço — As lesões apresentadas pelo baço são mais ou menos constantes conforme as verificações dos anatomo-pathologistas. Dependem, porém, de um modo geral do tempo de duração da molestia e principalmente da sua disseminação.

Quando attingido pelo processo morbido, pode o baço apresentar-se ou não augmentado de volume, mantendo quasi sempre sua fórma normal.

A consistencia augmenta, a capsula se espessa e vêm-se abaixo della nodulos que vão desde alguns millimetros de diametro, nodulos miliares, até alguns centimetros. Ao corte, esses nodulos se mostram salientes e apresentam uma consistencia dura. Nos maiores a massa central, caseosa sae com facilidade e deixa cavernas de tamanhos variaveis.

O tecido esplenico circumvisinho tem a consistencia augmentada, é de côr vermelha azulada, e pela raspagem deixa sahir pequena quantidade de sangue.

Histologicamente o quadro é muito semelhante ao encontrado nos ganglios lymphaticos, apenas no baço as lesões são limitadas, formam fócos, emquanto nos ganglios ellas attingem o orgão todo. Segundo HABERFELD este facto resulta de ser o baço muito mais

irrigado que os ganglios, ser portanto um orgão mais resistente á infecção parasitaria.

No inicio, as lesões se assestam no interior dos folliculos lymphaticos, corpusculos de Malpighi, em suas partes centraes por ser o cogumelo ahi levado pelas arterias centraes. (HABERFELD (76)). Mais tarde o processo se estende tambem á peripheria do corpusculo e o destróe. O processo inflammatorio se verifica no inicio pelo apparecimento de uma exsudação serosa, seguida depois de exsudação cellular. Neste caso prevalecem as plasmazellen, encontrando-se tambem innumeros gigantocytos que geralmente têm fórmas dos fungos phagocytados. Com o envelhecimento dos fócos, ha a sua necrose e apparecem então leucocytos neutrophilos e raros eosinophilos. Nos casos de longa duração é possivel se verificar uma proliferação do tecido conjunctivo e mesmo fibrose.

HABERFELD assim explica o provavel modo de infecção do baço: A lympha proveniente dos ganglios e carregada de germens entra pela circulação sanguinea — via arteria esplenica — no parenchyma esplenico: os germens se depositam na visinhança da arteria central. Por essa fórma explica-se o apparecimento das lesões multiplas no orgão.

FIGADO — O figado é tambem um dos orgãos constantemente compromettidos. De regra, as lesões aqui são mais discretas, os fócos são menores, geralmente miliares e a infecção parece ser posterior a do baço. O volume do orgão apresenta-se quasi sempre augmentado, embora a fórma não seja alterada. Frequentemente a superficie se mostra finamente granulosa. A consistencia é sempre augmentada e ao corte a estructura acinosa é pouco visivel. A côr varia do amarello claro ao amarello avermelhado, segundo a quantidade de sangue. Encontram-se ahi numerosos nodulos salientes de côr acinzentada, relativamente pequenos e identicos aos do baço.

O quadro histologico é aqui differente, pois a falta de tecido lymphatico, torna pouco favoravel o desenvolvimento do cogumelo que é encontrado em numero não muito elevado. HABERFELD, em suas numerosas necropsias, encontrou os nodulos, quando novos, localisados no tecido interacinoso, ao redor dos ramos da veia porta e suppõz então que os fungos sahindo do baço, pela veia esplenica, chegavam ao figado pela veia porta e se depositavam em seus pequenos ramos, produzindo em sua visinhança os nodulos. A estructura destes é, segundo o mesmo autor, a seguinte: no centro cellulas epitheloides, na peripheria lymphocytos e plasmazellen e entre ellas gigantocytos com nucleos eguaes aos das cellulas epitheloides e com fungos phagocytados.

Geralmente os gigantocytos são pouco numerosos.

O parenchyma hepatico conservado apresenta atrophia accentuada das cellulas hepaticas, ás vezes, edema com dissociação e proliferação dos canaliculos biliares ao lado de infiltração parvicellular.

Rins — Os rins podem ainda se apresentar lesados, facto que occorre em uma minoria de casos. As lesões macroscopias são de mesmo typo que as do figado e baço.

Microscopicamente encontram-se granulomas typicos, como nos outros orgãos.

Amygdalas e pharynge — Na opinião da quasi totalidade dos anatomo-pathologistas, clinicos e observadores indigenas a blastomycose brasileira tem nas amygdalas a porta de entrada predilecta do cogumelo. E' verdade que em numerosos casos o parasito penetra no organismo, sem que ellas sejam lesadas. Como dissemos acima a penetração do parasito no organismo se faz, via de regra, pela mucosa da bocca, podendo no entretanto essa mucosa permanecer integra e a primeira localisação se fazer nos orgãos abdominaes. As lesões amygdalianas ou da mucosa buccal, caracterisam-se macroscopicamente pelo apparecimento de ulcerações de fundo granuloso, vermelho vivo, com um pontilhado branco-amarellado, no qual o parasito abunda.

Esse aspecto é mais ou menos caracteristico segundo observações de diversos autores.

O exame microscopico dessas lesões demonstra, geralmente, uma alteração grande do ponto attingido. Nas amygdalas, por exemplo, o tecido lymphadenoide se substitue por um tecido inflammatorio rico em fórmas do parasito.

Intestinos — Na fórma brasileira de blastomycose o intestino constitue um dos pontos de predilecção para o desenvolvimento do *Paracoccidioides brasiliensis*.

Este facto encontra sua razão de ser na riqueza em tecido lymphadenoide apresentado pelo intestino. Os folliculos lymphaticos tão abundantes, constituem os pontos iniciaes da infecção ; augmentam de volume, inflammam e em parte se necrosam.

Ha a destruição da camada epithelio glandular visinha da mucosa, resultando uma ulcera follicular que se alastra circularmente. Pela confluencia de varias dessas pequenas ulceras resulta uma grande.

As ulceras grandes têm bordos irregulares denteados e salientes, levemente subminados, fundo granuloso e irregular, com pontos de côr amarellada e levemente endurecidos. Nestas ulceras maiores a lesão attinge até a serosa, que se apresenta espessada e nodulosa, formando, ás vezes, fracas adherencias fibrinosas entre as alças intestinaes. Essas lesões se verificam em todo o intestino a excepção do duodeno que é respeitado, sendo mais attingido o ceco e principalmente o appendice.

Não raro apparecem casos que apresentam uma rectite especifica (96, 97).

O exame microscopico mostra uma destruição do tecido normal, com o apparecimento de gigantocytos em numero variavel, com o fungo phagocytado.

Peritoneo — Geralmente não attingido pelo processo, salvo nos casos de perfuração de uma ulcera ou de um ganglio, como foi recentemente observado por F. de Almeida e Lourival Santos (94, 95) em São Paulo. Verifica-se então uma peritonite localisada ou generalisada, apresentando-se o peritoneo parietal espessado com adherencias, podendo tambem mostrar-se com nodulos salientes e duros, de tamanho miliar e sub-miliar, onde o parasito é encontrado pelo exame microscopico.

Pulmões — Constituem no *Granuloma paracoccidioidico* quasi que uma excepção as lesões nestes orgãos. Em São Paulo, os dois ultimos autores citados (95) referem que em 23 necroscopias que puderam compulsar, apenas em 3, ou seja em cerca de 15%, havia lesões pulmonares.

No Rio a porcentagem parece-nos ser mais ou menos a mesma embora não tenhamos encontrado dados certos, o mesmo succedendo em Minas e outros Estados.

Este facto é bastante significativo se compararmos estes dados da fórma brasileira (*Granuloma paracoccidioidico*) com a norte-americana (*Granuloma coccidioidico*) em que a porcentagem ultrapassa de 70 %.

As lesões pulmonares macroscopicamente se caracterisam pelo apparecimento de nodulos duros de tamanhos variaveis, coloração amarellada, podendo alguns ser vistos logo abaixo da pleura visceral. Ao corte, são constituidos por um tecido amarellado, de aspecto caseoso, ás vezes, de consistencia mais firme.

Alguns desses nodulos quando cortados desintegram-se facilmente, deixando livres pequenas cavidades. A pleura pode tambem se apresentar com granulos finos e pequenos. Microscopicamente as lesões pulmonares apresentam, frequentemente, em redor dos nodulos uma pequena zona de fibrose. A estructura desses nodulos é semelhante a dos outros granulomas, gigantocytos centraes, em numero variavel, com ou sem parasitos ; envolvendo essas cellulas encontram-se outras epitheloides e plasmazellen. Os nodulos que estão em evolução mais avançada, têm a parte central constituida por uma substancia amorpha, apparecendo os gigantocytos na peripheria. Em certos pontos observam-se nodulos muito duros, fortemente fibrosados.

Os parasitos, no interior das cellulas gigantes, são em numero variavel, alguns com a morphologia caracteristica, pequenos esporos circumdando o elemento em reproducção e a elle ligados por finos pediculos.

Outros pontos do organismo podem ainda ser attingidos pelo processo como sejam os ossos, o cerebro, meninges, etc. ; são porém, raros esses casos e assim sendo não nos deteremos em sua descripção.

Diagnostico differencial — Clinicamente o diagnostico da fórma interna ou lymphatica é quasi que impossivel, principalmente se não existirem lesões da mucosa buccal. O diagnostico differencial

desses casos em que o paciente tem enfartamentos ganglionares cervicaes deve ser feito com a lymphogranulomatose ou molestia de Hodgkin, tuberculose e leucemia.

Sómente o laboratorio poderá decidir em taes casos o diagnostico, quer pelo exame directo-puncção, quer pelo histopathologico, — biopsia. Quando apparecem lesões amygdalianas ou da mucosa buccal, sem grandes enfartamentos ganglionares, a leishmaniose precisa ser afastada pois a differenciação nem sempre é facil. O mesmo succede naquelles doentes que além das lesões cutaneas apresentam tambem outras mucosas em que não raro se observa uma associação de ambas as parasitoses, como é o caso representado pela figura LI-A.

As lesões dos labios e das azas do nariz são de leishmaniose ao passo que as da face eram da mycose que estudamos.

Nos casos de lesões dos orgãos abominaes o diagnostico de certeza é impossivel de ser feito. Sómente por biopsia ou necropsia é que o laboratorio decidirá.

Prognostico — Uma vez estabelecido com firmesa o diagnostico de *Blastomycose* ou *Granuloma paracoccidoidico*, podemos dizer que o prognostico é o que ha de mais sombrio ; é fatal, pois a morte sobrevirá em um lapso de tempo muito variavel de accordo com a extensão do processo. O doente succumbirá em alguns mezes, em estado de miseria organica, em franca cachexia, si u'a molestia intercurrente não vier poupar-lhe o soffrimento atroz da ultima phase de tão terrivel entidade morbida.

Tratamento — Tudo tem sido tentado e pode-se dizer que infructiferamente. A litteratura indigena está prenhe de referencias sobre os insuccessos sem conta verificados com quasi todos os medicamentos conhecidos. Os ioduretos, de tanto valor em algumas mycoses, não surtiram aqui o menor effeito e como elles o azul de methyleno, os saes de cobre, os arsenicaes, os saes de ouro, mercurio-chromo, etc. (100, 101, 102).

Do mesmo modo falharam as tentativas feitas com as vaccinas.

Um ou outro doente, porém, tem obtido algumas melhoras com este ou aquelle medicamento, mas de varias centenas de casos hoje em dia conhecidos, possivelmente não existe meia duzia delles em que a cura verdadeira se tenha verificado.

Almeida Prado (103) se refere a um caso de cura verificado em São Paulo e no qual foi instituido um tratamento mixto de azul de methyleno, iodeto de sodio e cacocylato de sodio.

O salicylato de sodio, em altas doses empregado hoje em dia em São Paulo parece seguir o mesmo caminho dos demais medicamentos.

Immunologia — As diversas provas immunologicas tentadas por pesquisadores differentes não deram resultados concordes, ape-

sar de alguns autores (104,105) acharem que seus resultados, embora falhos, possam auxiliar o diagnostico. A cuti-reacção e a fixação do complemento offerecem resultados muito variaveis.

Posição systematica — A posição systematica do cogumelo causador da fórma brasileira — o *Paracoccidioides brasiliensis* ou como querem alguns — *Coccidioides immitis*, tem occupado a attenção de muitos pesquisadores. Considerando as differentes opiniões emittidas em relação ao *Coccidioides immitis*, veremos que Langeron e Brumpt (12) consideram-no como pertencendo a familia das *Chytridiaceas*, como um Phycomyceto por conseguinte. O. da Fonseca (80, 81) colloca-o entre as Protomycetaceas e Castellani (106) crea-lhe um novo genero *Blastomycoides* entre os Hyphomycetos. Redaelli (45) recentemente (1930) partilha da opinião de O. da Fonseca e considera o *Coccidioides immitis* como uma Protomycetacea.

F. de Almeida (35, 36), em São Paulo, creando o novo genero *Paracoccidioides* colloca-o ao lado do *Coccidioides* de modo que ficaria a familia das Protomycetaceas accrescida de mais um genero e teriamos então, de accordo com a opinião de O. da Fonseca o seguinte :

Protomycetaceas
- *Protomyces*
- *Endogone*
- *Coccidioides immitis*
- *Paracoccidioides brasiliensis*
- *Pseudococcidioides mazzai*
- *Blastocystis hominis*
- *Rhinosporidium seeberi*

Como, porém, esses differentes cogumelos não estão ainda perfeitamente estudados, muito possivelmente, alguns passarão para outros grupos, a medida que suas particularidades botanicas forem melhor conhecidas.

CAPITULO X

Rhinosporidium seeberi - Rhinosporidiose

Historico — Foi G. Seeber que em 1896, quando estudante de medicina, trabalhando no laboratorio de Wernicke, descobriu em um polypo nasal, o parasito que foi por seu mestre — Wernicke — denominado *Coccidium seeberi* e catalogado entre os *Sporozoa* de Lemkart.

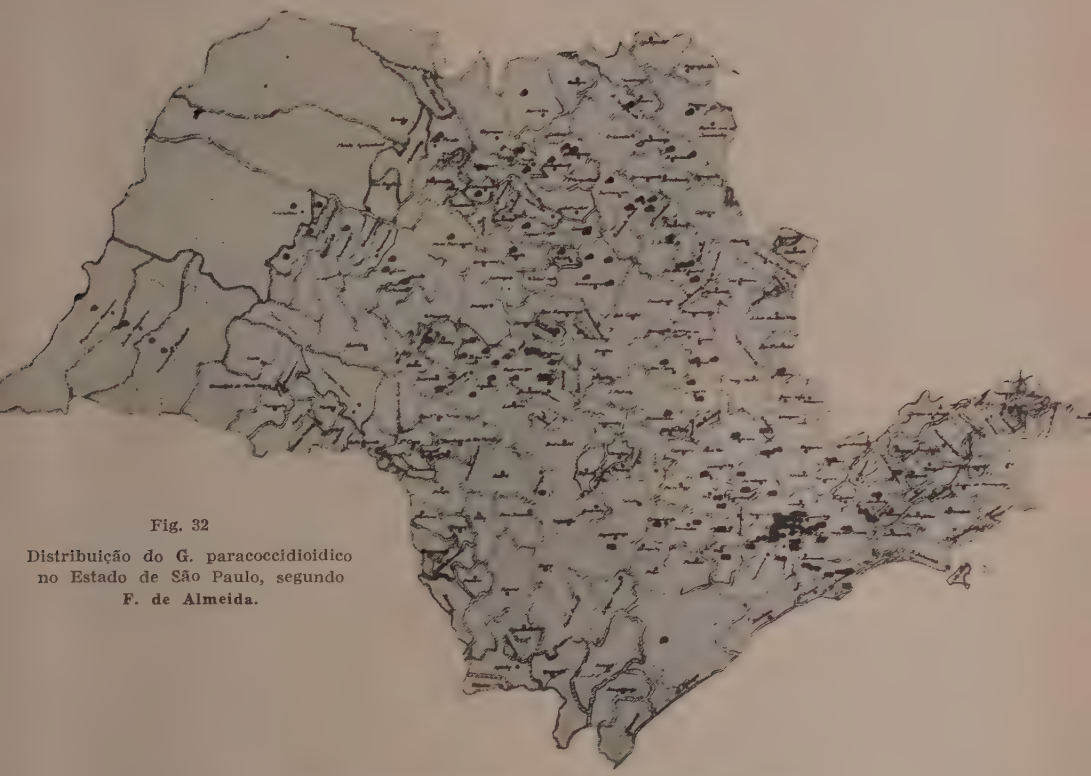


Fig. 32

Distribuição do G. paracoccidioidico no Estado de São Paulo, segundo **F. de Almeida.**

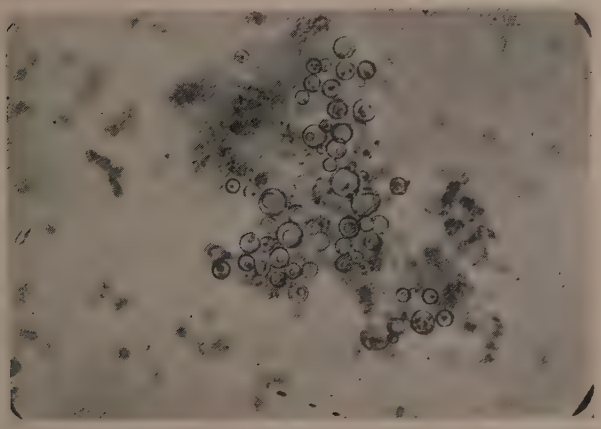


Fig. 33

Paracoccidioides brasiliensis.

Fórmas no pús. **F. de Almeida.**

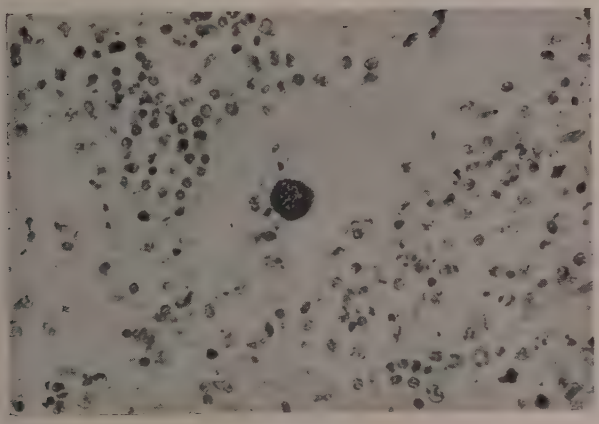


Fig. 34

Paracoccidioides brasiliensis.

Inicio de reproducção nos tecidos. Fragmentação da massa chromatica, segundo **F. de Almeida.**

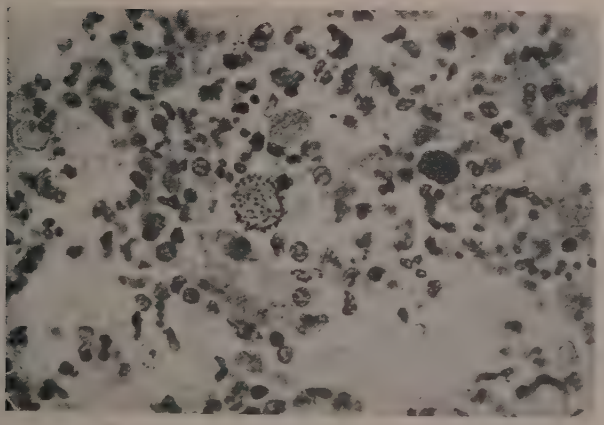


Fig. 35

Paracoccidioides brasiliensis.

Saída das pequenas formações atravez a membrana, segundo **F. de Almeida.**

Fig. 36

Paracoccidioides brasiliensis.

Distribuição dos pequenos elementos em torno da cellula (Corôa de espóros), segundo F. de Almeida.

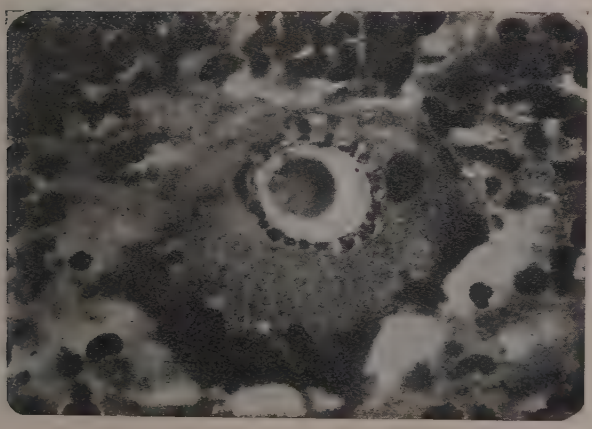


Fig. 37

Paracoccidioides brasiliensis.

Formações alongadas e pediculadas em torno de uma cellula, segundo F. de Almeida.

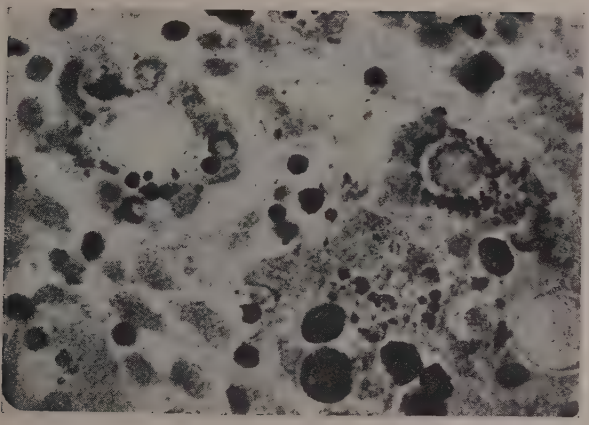


Fig. 38

Paracoccidioides brasiliensis.

Differentes aspectos de sua morphologia nos tecidos.
Phases diversas de sua reproducção, segundo
F. de Almeida.

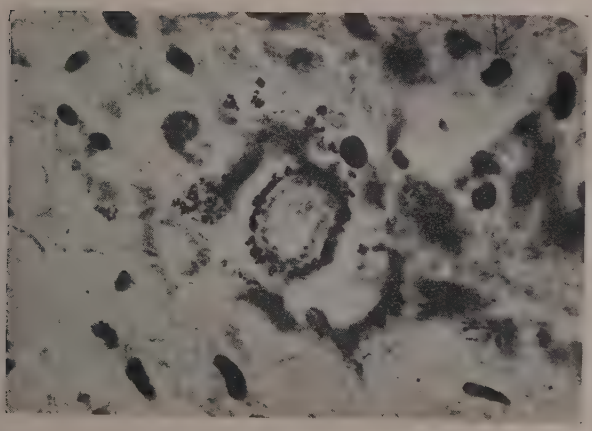


Fig. 39

Paracoccidioides brasiliensis.

Distribuição dos espóros em torno da cellula, segundo
F. de Almeida.

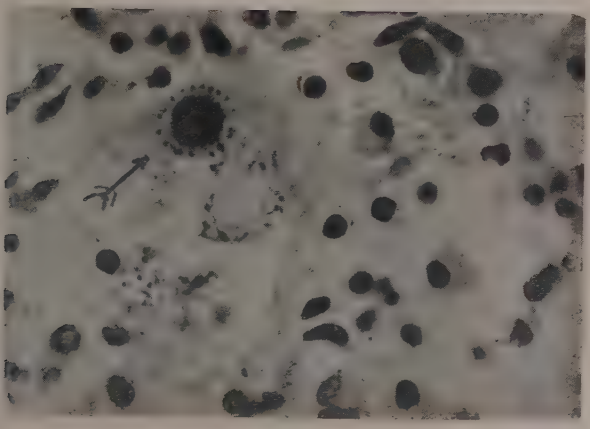


Fig. 40

Paracoccidioides brasiliensis.

Aspecto typico de sua reproducção nos tecidos, segundo F. de Almeida.

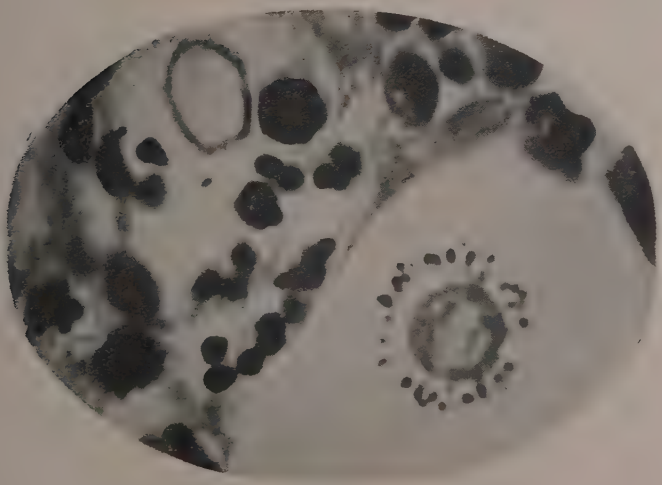


Fig. 41

Paracoccidioides brasiliensis.

Aspecto typico de reproducção nos tecidos, segundo F. de Almeida.

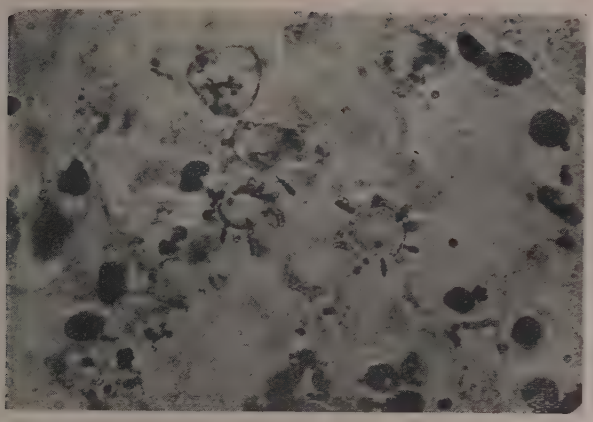


Fig. 42

Paracoccidioides brasiliensis.

Fórmas bacillares dos elementos (espóros) em torno da cellula em reproducção, segundo F. de Almeida.

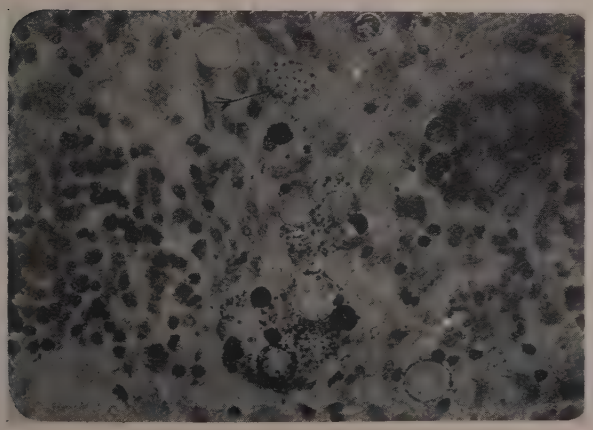


Fig. 43

Paracoccidioides brasiliensis.

Differentes formas de reproducção do parasito nos tecidos.

Fig. 44

Paracoccidioides brasiliensis.

Lesões amygdalianas de um caso do Prof Paula Santos.

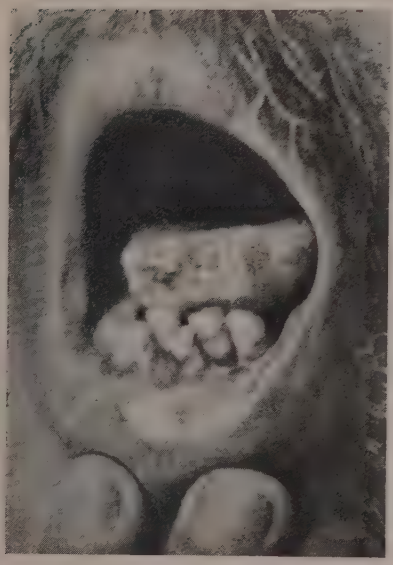


Fig. 45

Paracoccidioides brasiliensis.

Lesões linguaes e labiaes. These de Piragibe da Silva.

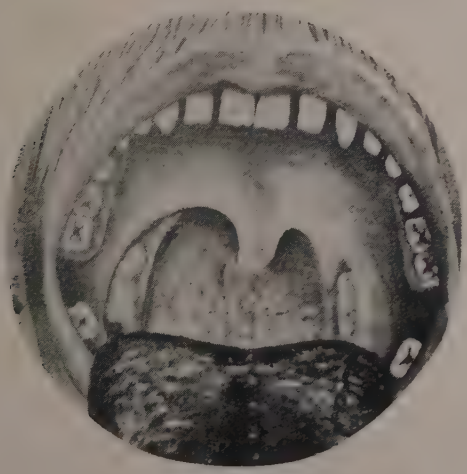


Fig. 46

Paracoccidioides brasiliensis.

Lesões amygdalianas, segundo Haberfeld.

Fig. 47

Paracoccidioides brasiliensis.

Lesões amygdalianas, segundo **Haberfeld.**

Fig. 48

Paracoccidioides brasiliensis.

Enfartamento ganglionar cervical.
These **Arantes.**

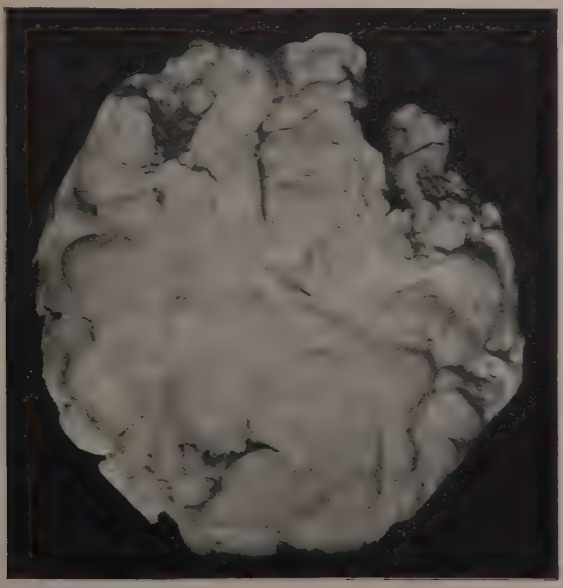


Fig. 49

Paracoccidioides brasiliensis.

Ganglios mesentericos enfartados, segundo **F. de Almeida.**

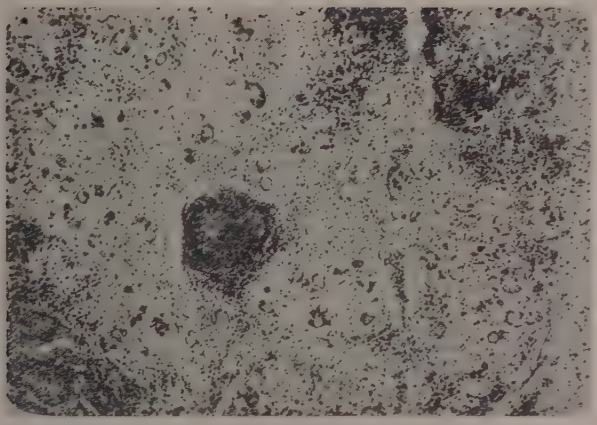


Fig. 50

Paracoccidioides brasiliensis.

Gigantocytos e parasitos em corte de ganglio. Pequeno augmento.

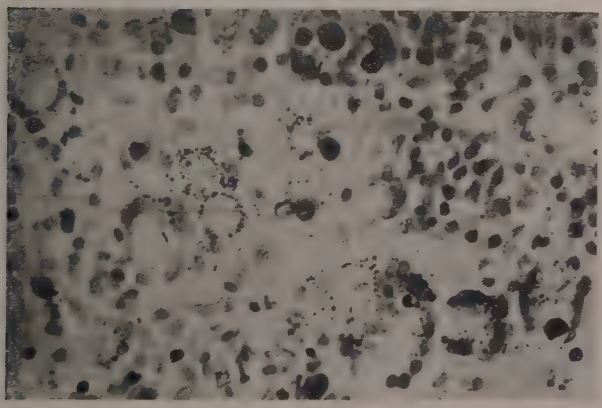


Fig. 51

Paracoccidioides brasiliensis.

Mesmo campo que o da figura anterior visto com maior augmento.

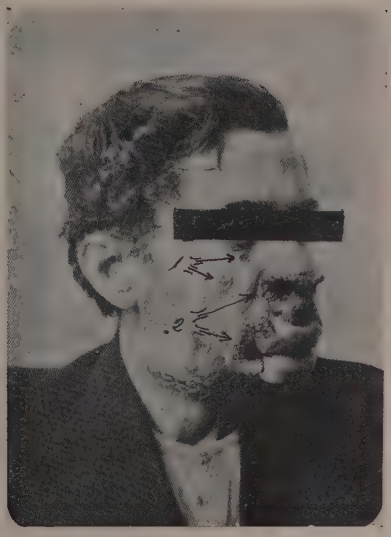


Fig. 51-A

Paracoccidioides brasiliensis.

(1) — Lesões cutaneas produzidas pelo **P. brasiliensis**
(2) — Lesões mucosas e cutaneas determinadas por **Leishmania** e **P. brasiliensis.**

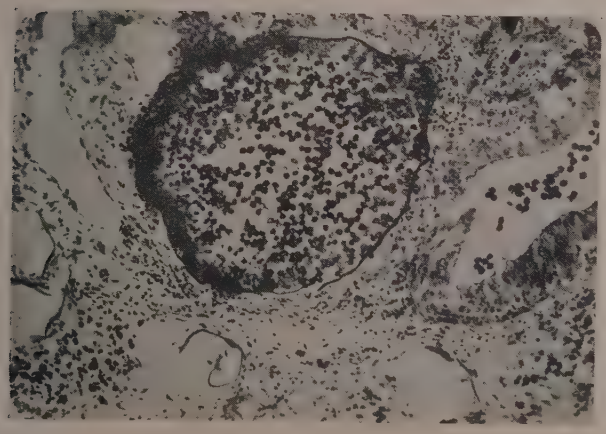


Fig. 52

Rhinosporidium seeberi

Esporangio ou ascocarpo com pequeno augmento.

Alguns annos depois, em 1900, SEEBER apresenta sua these inaugural, denominada — *"Un nuevo Sporozoario, parasito del hombre"*. Nesse trabalho a contribuição do autor é tão importante que, segundo PARODI (107), pouco de novo foi accrescentado ao assumpto pelos que o seguiram no estudo dessa molestia. Em seu trabalho inaugural refere-se SEEBER a um caso analogo observado por MALBRAN, alguns annos antes e em cujo material histologico, proveniente tambem de um polypo nasal, fora encontrado o mesmo parasito. Essa observação ficou, porém, inédita cabendo pois a SEEBER a primazia da descoberta do novo germen que, muito justamente tem o seu nome.

Algum tempo após a observação do pesquisador argentino, appareceram outros casos em outros paizes, mórmente nas Indias inglezas. O' KINEALY, em 1903, apresentou á Sociedade Laryngologica de Londres, alguns preparados de um polypo, proveniente da fossa nasal de um indiano, que desde 1894 frequentava o serviço otorhino-laryngologico de um hospital de Calcuttá.

Esse material foi examinado por VAUGHAN e em 1905 por MINCHIN e FANTHAN que estudaram minuciosamente o parasito e o descreveram como *Rhinosporidium kinealy*. Quasi na mesma épocha da publicação dos trabalhos de MINCHIN e FANTHAN, ainda na India, BEATTIS estudou em um polypo nasal que lhe fôra remettido pelo DR. NAIR, de Madras, um parasito que identificou ao R. KINEALY. Esse material estudado pelos autores inglezes, constituia de facto um novo caso da molestia. Concomitantemente com esse caso havia NAIR observado quatro outros, procedentes da cidade de Cochin.

Em 1907, appareceu nos Estados Unidos, em Tennessee, um novo caso, descripto por WRIGHT.

Ainda em Madras, na India, em 1910 foram observados por ZIGRAM outros dois casos.

Esse autor em collaboração com ELLIOT, observou, dois annos depois, o parasito em polypos da conjunctiva e da orbita. Os novos casos se succedem com frequencia, assim CASTELLANI e CHALMERS, em 1913 e 1919 verificaram a molestia em individuos residentes em Ceylão.

CHELLIAH, em Colombo e WRIGHT, na India (1922) descrevem casos de polypos conjunctivaes.

Em 1923 apparece o optimo trabalho de ASHWORT, professor de Zoologia de Edimburgo. Esse memoravel estudo é o fructo de alguns annos de trabalho pois durante 4 annos (1917-1921) poude esse professor acompanhar um caso occorido em um estudante de medicina, procedente da India. O tumor recidivante proporcionoulhe, durante esse periodo de tempo, abundante material fresco que serviu para tentativas de cultivo e para a descripção do cyclo evolutivo do parasito.

Pelos seus estudos verificou serem identidos os dois parasitos até então descriptos: os *R. seeberi* e *R. kinealy*.

Dahi resultou ficar valido apenas o primeiro, passando o segundo para a synonymia. Além disso Ashwort transferiu o parasito para o reino vegetal, considerando-o como um cogumelo.

No anno seguinte (1924), Migone, no Paraguay, observa mais um caso agora em um polypo frontal.

Além dessas observações humanas numerosas outras têm sido verificadas nos animaes. Zschokke, em 1913, referido por O. da Fonseca (2), descreveu o *R. equi*, em um tumor do tabique nasal de um cavallo, material esse fornecido por Teiler e encontrado em Pretoria, na Africa do Sul. No Uruguay, Wollf-hugel e Vogelsang encontragam o parasito no boi.

Em 1928, Quinlan e Koch (108) verificaram dois outros casos em cavallos.

A distincção entre as especies descriptas parece não ser sufficiente para a sua completa separação devendo antes ser consideradas como uma só especie.

Ainda no homem foram ultimamente observados novos casos, na Argentina, por Parodi (109) no Uruguay por Cordero e Vogelsang (110), Lasnier (111).

No Brasil apenas ha um caso observado e mesmo assim inédito : é o de J. Montenegro, referido por O. da Fonseca (112).

Synonymia — *Rhinosporidium seeberi* – Wernicke, 1900, Minchin e Fanthan, 1905.

Coccidium seeberi — Wernicke, 1900.

Rhinosporidium kinealy – Minchin e Fanthan, 1905.

Rhinodpotifium equi – Zschokke, 1913.

Morphologia — *Evolução* – O parasito se apresenta nos polypos, que determina, sob o aspecto de elementos esphericos, de tamanhos muito variaveis, podendo os maiores attingir cerca de 300 micra. O *R. seeberi* é ahi encontrado sob duas fórmas bem distinctas : a fórma joven e a cystica.

Na fórma joven elle se apresenta como pequenas espheras de 5 a 12 micra de diametro, revestidas por u'a membrana envolvente, relativamente espessa, bem nitida e refringente. Nem sempre, porém, o parasito é visto como elemento espherico, pois pode apparecer ligeiramente ovoide. Apresenta um nucleo mais ou menos central, vesiculoso, com membrana irregular e pregueada (acção dos liquidos fixadores). Suas dimensões oscillam por 2 micra e possue um caryosoma, com cerca de 1 micron, geralmente irregular, principalmente no inicio da primeira divisão nuclear.

Nessas fórmas jovens o cytoplasma é finamente granuloso mórmente na parte proxima do nucleo. O caryosoma, no inicio da divisão cellular, se apresenta irregular, para depois se tornar fusiforme, em plena divisão mitotica (Parodi, (106). Nesta occasião o parasito pode attingir cerca de 60 a 70 micra e mesmo mais ainda, sem que no entretanto se tenha iniciado a divisão nuclear.

No momento em que o parasito começa a crescer, o cytoplasma se carrega de granulações de gordura e substancias proteicas. As primeiras divisões nucleares se fazem muito rapidamente de modo que poucas vezes podem ser vistas pelos observadores. As outras são mais facilmente observaveis e parasitos com 60 e mais nucleos são communs. Com o augmento de volume do parasito, cresce tambem a espessura da membrana envolvente que de 1 a 2 micra chega a 7 e 8.

Divisões successivas se fazem e os parasitos se apresentam então com alguns milhares de pequenos nucleos já circumdados de certa porção de protoplasma. Essas pequenas formações são chamadas de esporos, esporoblastos ou pansporoblastos. Alguns autores chegaram a contar esses nucleos; assim SEEBER conseguiu verificar 23.710 e ASHWORTH 16.000. Quando nesta phase de desenvolvimento o parasito já attingiu mais de 200 micra e é chamado de cysto, esporangio ou ainda ascocarpo. Figs. LII e LIII.

A figura LIV motra-nos a marcha da maturação dos esporoblastos, segundo LASNIER (110). Os pansporoblastos apparecem a principio com 2, 3 ou 4 granulos, que depois chegam a 10, 12 ou mais (Fig. LV).

Por essa occasião apresentam já uma membrana chitinoide e estão aptos para serem postos em liberdade.

Segundo alguns autores a saida desses esporos teria logar atravez um poro ou micropyla por onde elles seriam libertados. Outros propendem pela ruptura da membrana do cysto que se daria em qualquer ponto. Os esporos seriam assim espalhados no tecido circumvisinho (Fig. LVI). Uma vez rota a membrana ella se envagina completamente, voltando-se sobre si mesma. (Fig. LVII).

Os esporos livres irão reiniciar seu cyclo evolutivo.

CULTURAS E INCLUSÕES — As numerosas tentativas feitas por varios pesquisadores resultaram sempre infructiferas.

POSIÇÃO SYSTEMATICA — Considerado pelos primeiros observadores como um protozoario foi por WERNICKE e SEEBER tido como um coccidio recebendo do primeiro a denominação de *Coccidium seeberi*. MINCHIN e FANTHAN estabeleceram, mais tarde o genero *Rhinosporidium* que collocaram entre os haplosporideos. Annos depois BEATTIE julga tratar-se de um sarcosporideo, em ração de certas particularidades morphologicas. Mais tarde, outros pesquisadores verificaram que entre os haplosporideos estavam grupados generos e especies heterogeneas, tendo affinidades com os *Mycetozoarios* as *Chytridineas* e *Protoascomycetos*.

Alguns autores chegaram mesmo a considerar o *Rhinosporidium* como um rhyzopodo.

Foi, porém, depois dos estudos de ASHWORTH que o parasito deixou de ser tratado como protozoario para ser considerado como cogumelo e collocando entre os Phycomycetos, subordem das *Chy-*

tridineas e familia das *Olpidiaceas*. Brumpt e Langeron são da mesma opinião. Ultimamente O. da Fonseca (2) colloca-o na familia dos Protomycetaceas, juntamente com os generos *Coccidioides* e *Pseudococcidioides*.

Manifestações Clinicas — O Rhinosporidium determina a formação de um polypo que se pode localisar em varios pontos do organismo. Sua localisação predilecta parece ser a mucosa nasal, porém tem sido encontrado em polypos do ouvido, da pelle e da conjunctiva, sendo esta uma localisação não muito rara. A figura LVIII do trabalho de Orlandi (113), mostra-nos um polypo localisado na conjunctiva, constituindo esta a primeira observação dessa natureza feita na Europa.

Um dos symptomas importantes para o diagnostico da localisação nasal é a difficuldade respiratoria apresentada pelos pacientes e tambem a facilidade com que sangram esses polypos. Removidos cirurgicamente, com muita facilidade recidivam, facto este de certa monta, e que como vimos, permittiu a Ashworth acompanhar um caso, atravez varias recidivas, durante 4 annos.

Lesões Anatomo-Pathologicas — Macroscopicamente são tumores polyposos, de conformação e dimensões variaveis, coloração esbranquiçada.

Microscopicamente apparece em alguns casos uma camada de epithelio, mais ou menos espessa que pode ou não invadir o tecido tumoral. O estroma tumoral é constituido por tecido conjunctivo, hyperplasiado mais ou menos frouxo, no qual apparecem fibroblastos e fibras colagenas. Ha geralmente abundantes capillares sanguineos e pequenos fócos inflammatorios e hemorrhagicos. Na massa, tumoral chama, porém, desde logo a attenção do pesquisador, o elevado numero de parasitos com as fórmas que acima descrevemos.

Diagnostico — Macroscopicamente não differe dos polypos communs e microscopicamente é muito facil devido a presença abundante dos parasitos.

Prognostico — Benigno, por se tratar de polypos geralmente pediculados, e portanto removidos cirurgicamente com relativa facilidade.

Tratamento — Cirurgico.

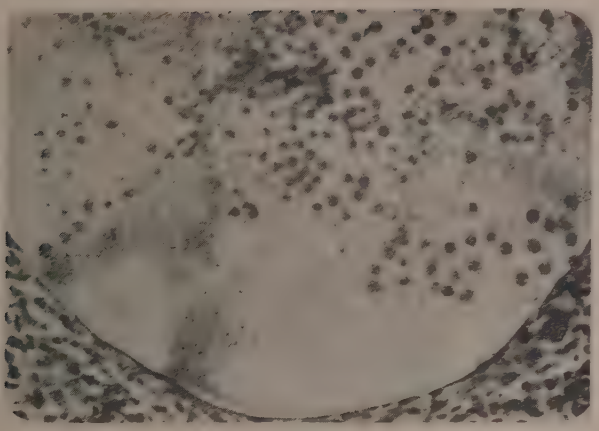


Fig. 53

Rhinosporidium seeberi.

Esporangio ou ascocarpo, maior augmento mostrando os ascos ou esporoblastos.

Fig. 54

Rhinosporidium seeberi.

Maturação dos esporoblastos, segundo Lasnier.

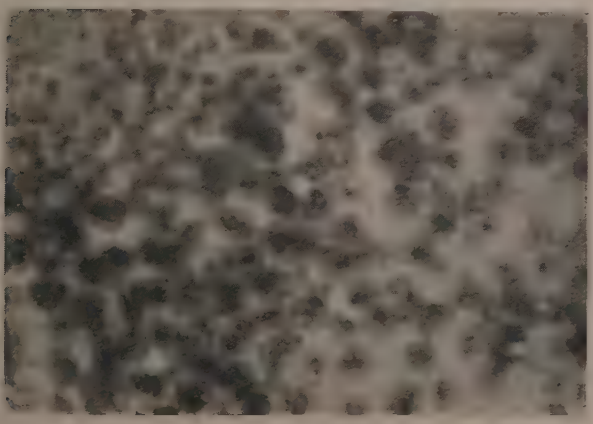


Fig. 55

Rhinosporidium seeberi.

Esporoblastos já maduros.

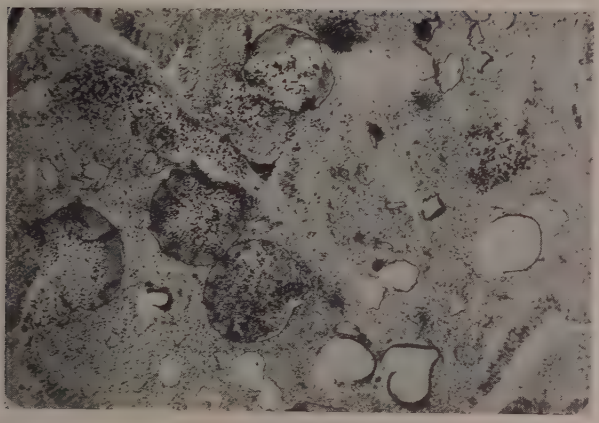


Fig. 56

Rhinosporidium seeberi.

Esporangios maduros e alguns já rotos e libertando os esporoblastos.

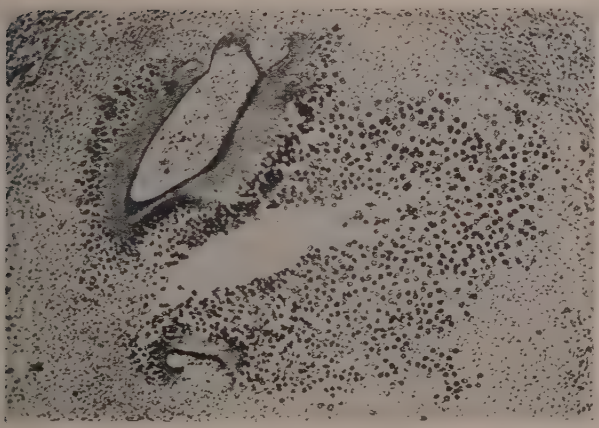


Fig. 57

Rhinosporidium seeberi.

Esporangios rotos com as membranas envaginadas.

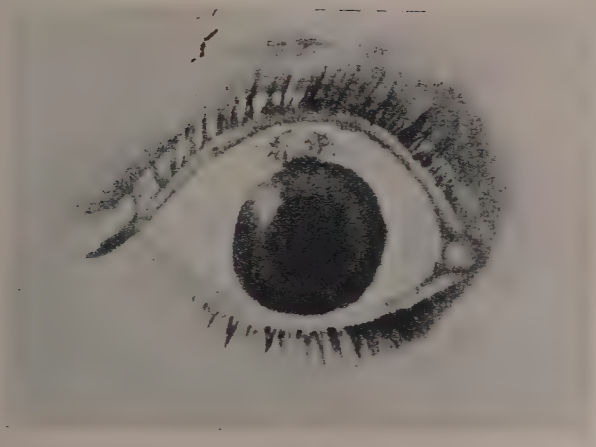


Fig. 58

Rhinosporidium seeberi.

Localisação do polypo na conjunctiva, segundo N. Orlandi.

Fig. 59

Trichosporium pedrosoi.

Parasitos em uma cellula gigante.

CAPITULO XI

Trichosporium ou Acrotheca pedrosoi Chromoblastomycose

HISTORICO — Como productores de Chromoblastomycoses conhecem-se, hoje em dia, dois cogumelos que apresentam alguma semelhança entre si. Um delles denominado *Phialophora verrucosa*, foi, observada uma unica vez nos Estados Unidos, em 1915 e estudado por LANE, MEDLAR e THAXTER e o outro *Trichosporium* ou *Acrotheca pedrosoi* que será objecto deste capitulo.

O primeiro determina lesões cutaneas do typo verrucoso, o que motivou a denominação de *Dermatite verrucosa*, dada pelos autores citados á mycose por elles estudada. Esse caso, observado nos Estados Unidos, tem para nós um valor relativo, porque apenas serviu de ponto de partida para o trabalho de PEDROSO e GOMES (114) que já em 1911 haviam observado um caso, clinicamente diagnosticado como lepra, que fôra enviado ao Laboratorio Central da Santa Casa, sob a chefia do primeiro delles, afim de ser retirado material e estabelecido o diagnostico bacterioscopico da molestia suspeita. Em vista da negatividade dos exames em relação ao bacillo de Hansen, praticaram, os referidos autores, pesquisas a fresco no pús das lesões cutaneas do doente. Foram então surprehendidos pela presença de elementos arredondados com membrana fortemente differenciada, não tendo, porém, conseguido verificar a presença de nucleo.

Tiveram sua attenção despertada, desde logo, para o colorido particular apresentado pelos elementos encontrados. Essas cellulas eram de uma coloração parda intensa ou mais desmaiada, coloração essa peculiar aos elementos verificados e que não se alterava pelos processos usuaes de coloração.

Com o pús das lesões, obtiveram os autores culturas do fungo e no material histopathologico, retirado por biopsia, encontraram abundantemente o cogumelo.

Estas culturas foram estudadas por BRUMPT que considerou o fungo como pertencendo ao genero *Hormodendron*, "apesar de apresentar caracteres sufficientemente distinctos para ser collocado em um novo genero, entre os já existentes *Cladosporium* e *Hormodendron*". Levadas as culturas para a Europa, em 1914, pelo parasitologo francez afim de serem convenientemente estudadas por VERDUN, sómente em 1921 tiveram sua identificação estabelecida como *Hormodendron pedrosoi*, BRUMPT, 1921. Motivou essa longa demora o transtorno geral, determinado pela guerra européa que desorganisou innumeros serviços. Esse longo lapso de tempo decorrido entre a ida do Prof. BRUMPT para a Europa e a identificação final do ger-

men, permittiu aos autores patricios estudar mais tres outros casos que figuram em seu trabalho ha pouco citado (114). Em Agosto de 1915, Maciel (115) ainda em São Paulo apresentou um caso de u'a molestia que considerou como Pé de Madura.

Tendo obtido culturas, identicas ás de Pedroso e Gomes, com o pús das lesões, enviou-as ao Prof. Pinoy em Paris, que respondeu tratar-se de uma *torula* negra provavelmente do genero *Cladosporium*. O exame do material histologico desse caso permittiu a F. de Almeida verificar ser elle de chromoblastomycose, conforme communicação feita em 1930 (115).

Em 1914, Rudolph, em Minas, verificara a existencia de u'a molestia em homens e bovideos, conhecida com a denominação de *Figueira* e cujo cogumelo isolado, reproduzia a molestia no rato e no macaco. Como os precedentes não conseguiu identificar o parasito.

Em 1920 e 21, J. Gomes assignala mais dois casos da molestia em São Paulo. Já por esta época começa a nova entidade morbida a ser assignalada em outros paizes que não o Brasil.

Mouchet e Van Nitsen, citados por O. da Fonseca e A. Leão (117) verificaram na Rhodesia, u'a molestia que identificam á chromoblastomycose, embora não tenham encontrado o parasito. Em 1923, Terra, Torres, Fonseca e Leão (118) observam um caso associado á leishmaniose, caso esse, que permittiu um minucioso estudo do assumpto e forneceu opportunidade aos autores para verificarem pertencer o fungo ao genero *Acrotheca* Fuck (Gomphinaria Preuss). Em 1923, Area Leão (119) observa um novo caso. No anno seguinte Carini, em São Paulo estuda dois outros casos tendo nessa occasião identificado o parasito desses casos com o de outro verificado annos antes em lesões do pulmão e rim de um batrachio.

J. Cavalcanti, no Rio de Janeiro, aproveita um caso para assumpto de sua these inaugural (1924). Neste mesmo anno e no seguinte Rocha Lima (1) apresenta uma classificação das blastomycoses em que as chromoblastomycoses constituem um grupo especial.

Pouco mais tarde, em 1928, apparece um caso de molestia, em Cuba, na America Central, que é relatado por Hoffmann.

Ainda em 1928, Bonne (Fonseca e Leão (117)) verificou a presença da molestia em Sumatra e no anno seguinte Tschernjawski observa, na Russia, um caso muito interessante por ser em uma jovem (1.° caso feminino) e mais ainda por não se tratar de pessôa dedicada a trabalhos ruraes. A fonte de infecção, poude no entretanto ficar estabelecida como sendo um vegetal que determinara escoriações, por occasião de uma queda de cavallo.

Em 1929, Borzonne e Furno (120) assignalam o primeiro caso da molestia na Republica Argentina, e O. da Fonseca e Area Leão (121) apresentam um substancioso trabalho sobre o assumpto. Nesse mesmo anno Langeron (122) revendo a questão, considera o fungo productor da molestia como *Trichosporium pedrosoi* e não *Acrotheca pedrosoi*.

No anno seguinte Pozojewa, na Russia assignala novo caso e Flaviano Silva e E. Araujo (123) descrevem um outro occorrido na Bahia, emquanto Bonne (124) assignala a presença da molestia nas Indias Hollandezas. Em 1931, Jorge Lobo (125), em Pernambuco, assignala o primeiro caso desse Estado e Nauck (126) refere mais dois occorridos respectivamente em Costa Rica e Rhodesia (Africa). Faz considerações a respeito da molestia e do fungo, lastimando não terem sido tentadas culturas dos mesmos por suspeitarem tratar-se de molestias diversas. Finalmente em 1932, Fialho (127) estuda um novo caso observado no Rio de Janeiro. Em numerosos outros paizes tem sido assignalada a presença de u'a molestia semelhante á chromoblastomycose, embora seu agente etiologico não tenha sido identificado.

Distribuição Geographica — Podemos concluir, depois do que dissemos, que a chromoblastomycose existe por quasi toda a terra, pois della já foram assignalados casos, nas Americas, Europa, Africa e Oceania. Na Asia, não conhecemos actualmente referencia alguma.

Morphologia — Estudaremos apenas a morphologia da *Acrotheca* ou *Trichosporium pedrosoi*, porquanto a *Phialophora verrucosa* só foi assignalada uma unica vez nos Estados Unidos. Não tendo sido observado caso algum no Brasil deixaremos portanto de tratar desse fungo.

Seguindo a orientação que vimos mantendo estudaremos o *Trichosporium pedrosoi* nos tecidos e nas culturas.

Nos tecidos, ou melhor em parasitismo o *T. pedrosoi* se apresenta sob 2 aspectos distinctos : 1.° sob a fórma de cellulas arredondadas, com membranas espessas e fortemente impregnadas por um pigmento pardo, castanho, isoladas ou reunidas. (Figs. LIX e LX). 2.° — Essas cellulas se reunem, formam agglomerados que foram considerados por Pedroso e Gomes (114) como um escleroto ; os parasitos são ahi mais corados, têm as membranas mais espessas e em sua reunião determinam formações polyedricas ou arredondadas.

A reproducção dos elementos simples se faz por brotamento e não raro é possivel se observar o apparecimento de pequenos filamentos mycelianos tubulosos, de membranas espessas e tambem intensamente coradas, figura LXI.

No pús o parasito é facilmente encontrado devido a sua pigmentação propria. Essa pigmentação especial do parasito não se modifica, qualquer que seja o methodo de coloração empregado. Quanto á dimensão o *T. pedrosoi*, nos tecidos, têm mais ou menos 10 micra.

Culturas — As culturas do *T. pedrosoi* são obtidas com relativa facilidade, principalmente se semearmos material de lesões fechadas. Já no fim de alguns dias, 3 a 6, começam a apparecer no meio da cultura pequenos pontos escuros. As colonias augmentam rapidamente e são a principio bem escuras, negras, consistentes e

de superficie lisa. Mais alguns dias, e uma leve pennugem cinzenta escura cobre a colonia, dando-lhe um aspecto muito caracteristico. O desenvolvimento do cogumelo se faz em varios meios, sendo, porém usualmente utilisado na pratica, o meio — prova de Sabouraud. A cenoura é tambem um optimo meio de cultura para o fungo. Microscopicamente encontramos densa trama de filamentos mycelianos, delgados, septados e ramificados. (Fg. LXII).

A reproducção do parasito, nas culturas, se faz por dois processos distinctos, de accordo com O. da Fonseca e A. Leão (118 e 121) ; o primeiro, descripto por Brumpt, consiste no apparecimento de cadeias, ramificadas, de elementos brotantes (blastosporos), cadeias essas que se dispõem nas porções terminaes das hyphas ferteis. Foi baseado no aspecto desses conidiophoros que Brumpt classificou o fungo das culturas de Pedroso como *Hormodendron*.

O segundo typo, de fructificação conidiana, foi descripto pela primeira vez por Fonseca e Leão (118) ; caracterisa-se, segundo esses autores, "por uma hypha cuja cellula terminal bastante alongada, toma um aspecto nodoso pelo desenvolvimento de pequeno numero de protuberancias em cada uma das quaes se vem prender um unico esporo, incapaz de gemmular, elliptico ou ovoide, sessil, unicellular, achatado em uma extremidade que corresponde ao ponto pelo qual se implantava na respectiva protuberancia da hypha nodosa que lhe deu origem. Esta ultima é geralmente continua, não septada, em toda a sua porção fertil. A's vezes, além da cellula distal do conidiophoro, outras a ella adjacentes são tambem ferteis e apresentam de egual modo o aspecto nodoso caracteristico. O conjuncto dos esporos fórma no vertice do conidiophoro um agglomerado em fórma de calotte de esphera ou de segmento cylindro-conico." (Fig. LXIII).

Posição Systematica — Collocado a principio por Brumpt no genero *Hormodendron* passou, depois dos trabalhos dos autores brasileiros Fonseca e Leão, em 1923, para o genero *Acrotheca*, genero que foi logo acceito pelos que estudaram novos casos.

Em 1929, porém, Langeron (122) estudando novamente o fungo causador da fórma brasileira de chromoblastomycose, chegou a conclusão que o parasito devia ser incluido no genero *Trichosporium* creado em 1829 por Elias Fries. Assim, segundo Langeron, o agente etiologico da molestia que ora prende nossa attenção deve ser denominado – *Trichosporium pedrosoi* (Brumpt, 1921).

Synonymia — *Hormodendron pedrosoi* — Brumpt, 1921.

Acrotheca pedrosoi — (Brumpt, 1921) Terra, Torres, O. da Fonseca e Leão, 1923.

Trichosporium pedrosianum — (Ota, 1928).

Fonseca e Leão não são da mesma opinião de Langeron e se reservam para em occasião mais opportuna estudar novamente o assumpto.

Chromoblastomycose ou Dermatite verrucosa brasileira

MANIFESTAÇÕES CLINICAS — Até o momento presente, o quadro clinico da chromoblastomycose não foi ainda bem delineado. E' uma dermatomycose polymorpha, com varias fórmas clinicas. Podemos, no entretanto, defini-la, com FONSECA e LEÃO (117) "como uma dermatose parasitaria de aspecto polymorpho, constituida primitivamente por uma erupção de papulas, de nodulos ou verrugas que posteriormente podem se ulcerar, terminando por uma hyperacanthose e hyperkeratose accentuadas dos tecidos atacados".

Inicialmente a molestia se apresenta como uma papula, outras vezes como um nodulo e não raro como uma verruga. Essas lesões são quasi sempre a consequencia de um traumatismo previo, frequentemente produzido por vegetaes. Os nodulos geralmente molles, apresentam ligeira fluctuação. São, de regra, adherentes aos tecidos visinhos, mas podem, ás vezes, ser moveis. Com a evolução da molestia a epiderme da superficie dos nodulos, de côr avermelhada ou arroxeada vae se adelgaçando ; raramente, porém, evoluem elles para um abcesso, e quando isto se verifica é devido a uma infecção secundaria.

Attingido um certo ponto, esses nodulos se rompem e ha então formação de uma ulcera, que posteriormente apresenta dois aspectos distinctos : no primeiro permanece como uma ulceração simples, rasa, com pouca perda de substancia, para depois se cobrir com uma crosta espessa e adherente.

O segundo aspecto é o que assumem algumas ulceras, nas quaes o tecido do fundo torna-se vegetante, cresce, formando lesões verrucosas, que ultrapassam os bordos da ulceração, tomando uma feição papillomatosa, muito facilmente confundivel com a da fórma verrucosa da leishmaniose.

As verrugas são sesseis, chatas, de superficie crostosa e dura ou então pediculadas. Apresentam-se ora isoladas e irregularmente disseminadas, ora confluentes, alcançando superficies muito grandes, como toda uma perna e pé. (Figs. LXIV e LXV). Algumas lesões tomam aspectos muito curiosos lembrando couve-flôr. (Fig. LXVI). Na maioria dos casos de chromoblastomycose as lesões se assestam nos membros inferiores, como consequencia do habito do sertanejo, de andar descalço. As lesões podem tambem apparecer em outros pontos do organismo, como no segundo caso estudado por PEDROSO e GOMES que, além das lesões do membro inferior, apresentava uma outra no pescoço.

Facto interessante é que geralmente não ha reacção ganglionar, salvo quando se manifesta uma infecção secundaria. A duração da molestia é longa, tendo sido registrados casos na litteratura com mais de 15 annos de evolução.

E' u'a mycose localisada estrictamente na pelle e tecido cellular sub-cutaneo, não se observando em geral grande repercussão sobre o estado geral dos pacientes.

Nos primeiros tempos a molestia pouco incommoda os doentes, sómente depois de terem as lesões attingido grandes porções do tegumento, quando sobrevem uma hyperkeratose intensa, é que o paciente se vê impossibilitado de trabalhar.

Apesar de extensa, as lesões são pouco dolorosas ou pruriginosas, embora sangrem com facilidade, determinando, ás vezes, fortes hemorrhagias.

Lesões Anatomo-Pathologicas — O estudo histologico das lesões produzidas pelo *Trichosporium* ou *Acrotheca pedrosoi* tem sido feito, no Brasil, por alguns especialistas, como Rocha Lima (1), Pedroso e Gomes (114) Magarinos Torres e outros. Vamos resumir o que foi referido sobre o assumpto, embora não tenham ainda os autores estabelecido um quadro typico anatomo-pathologico da molestia. A epiderme apresenta-se geralmente hyperplasiada, com acanthose, granulose e hyperkeratose. No derma ha, em certos casos, uma papillomatose evidente. Facto que foi verificado pelos pesquisadores é a presença de numerosos microabcessos, constituidos quasi sempre por leucocytos polymorphonucleares, apparecendo, ás vezes, eosinophilos e parasitos de permeio. (Fig. LXVII). Innumeras cellulas gigantes, do typo Langhans são encontradas a cada passo, tendo ou não parasitos phagocytados, parasitos que se apresentam com a coloração caracteristica já assignalada.

Alguns autores referem a presença de cellulas epitheloides, ao passo que outros negam.

Difficil por ora, é estabelecer um quadro histo-pathologico typico. Isto só poderá ser feito pelo estudo, em conjuncto, de numerosos casos, pois como se deprehende pela analyse dos differentes trabalhos, ha variações importantes de um para outro caso.

O que, porém, torna typico o quadro histo-pathologico é a presença dos parasitos.

Diagnostico — Nem sempre é facil estabelecer clinicamente o diagnostico de chromoblastomycose, por ser ella uma dermatite de typo verrucoso, particularidade que permitte confundi-la com a tuberculose, leishmaniose, lepra, etc.. O laboratorio, porém, poderá facilmente esclarece-lo, pelo encontro dos parasitos caracteristicos. Certos casos são complicados ainda pela associação de outras molestias como a leishmaniose, por exemplo.

Prognostico — Uma vez estabelecido o diagnostico, o prognostico pode variar, de accordo com o estado geral do doente e com a extensão das lesões. Geralmente, porém, o prognostico é benigno porque o tratamento surte os desejados effeitos.

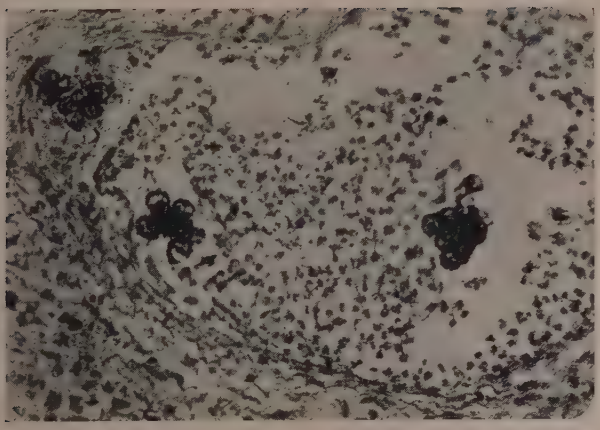


Fig. 60

Trichosporium pedrosoi.

Microsabcesso com parasitos agrupados.

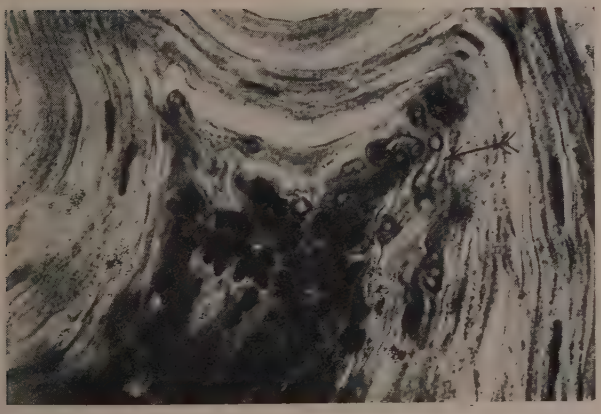


Fig. 61

Trichosporium pedrosoi.

Fórmas filamentosas. Lesão cutanea.

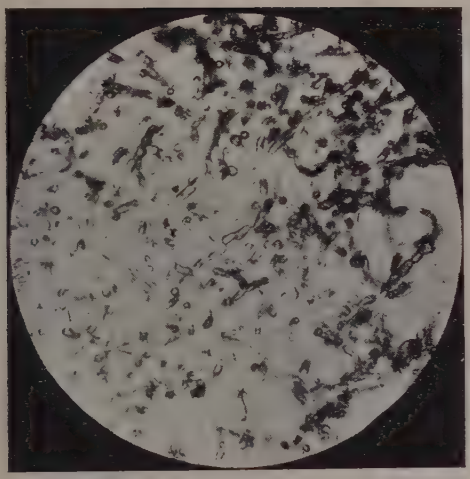


Fig. 62

Trichosporium pedrosoi.

Corte histologico e cultura, segundo **Nauck**

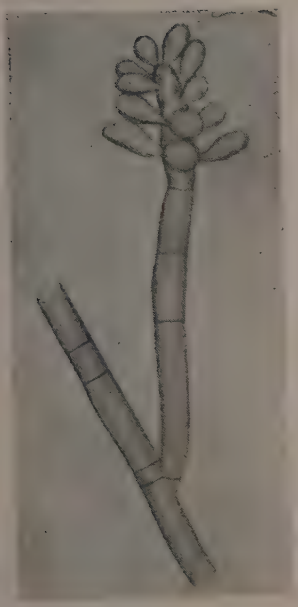


Fig. 63

Trichosporium pedrosoi.

Conidiophoros em culturas, meio de Czapek, segundo O. da Fonseca.

Fig. 64

Trichosporium pedrosoi.

Lesões cutaneas, coxa, perna e pé. Caso **Pedroso e Gomes.**

Fig. 65
Trichosporium pedrosoi.
Lesões cutaneas. Caso Fonseca e Leão.

Fig. 66
Trichosporium pedrosoi.
Lesões verrucosas cutaneas. Caso A. Leão.

Fig. 67
Trichosporium pedrosoi.
Microabcesso com parasitos.

TRATAMENTO — Já desde as primeiras observações verificaram os autores que o tratamento pelos iodetos dava bons resultados principalmente se concomitantemente fossem as lesões removidas por processos cirurgicos. A raspagem e cauterisação foram efficazes no primeiro caso de PEDROSO e GOMES (114).

IMMUNOLOGIA — No exame da bibliographia sobre as chromoblastomycoses não encontrámos referencias sobre qualquer prova immunologica tentada, quer para diagnostico quer para tratamento.

Resumo

As Blastomycoses no Brasil

Sob a denominação geral de Blastomycoses designam-se, hoje em dia, varias entidades morbidas produzidas, porém, por agentes etiologicos diversos.

Sendo algumas dellas encontradas no Brasil, resolveu o autor fazer seu estudo ao lado de outras que embora não observadas no paiz tem no entretanto ligação estreita com ellas. Distribuiu assim o vasto assumpto das *Blastomycoses* em varios capitulos subordinados aos titulos que abaixo seguem.

CAP. I — Definição e classificação das blastomycoses.
CAP. II — *Candida albicans.* Estomatite cremosa.
CAP. III — *Candida butantanensis.* Mycose pulmonar.
CAP. IV — *Néogeotrichum pulmoneum.* Mycose pulmonar.
CAP. V — *Torulopsis dermatitidis.* (Mycoderma) Blastomycose.
CAP. VI — *Proteomyces infestans.* Mycose humana.
CAP. VII — *Coccidioides immitis.* Granuloma coccidioidico.
CAP. VIII — *Pseudococcidioides mazzai.* Mycose laryngéa de Mazza (1).
CAP. IX — *Paracoccidoides brasiliensis.* Granuloma paracoccidioidico. Blastomycose brasileira.

---

(1) Esta mycose foi ainda aqui estudada embora já possuissemos alguns dados que nos fizessem suspeitar ser seu agente etiologico o *Coccidioides immitis.* Sómente depois de prompto este trabalho, nos foi poesivel obter um preparado da mycose de Mazza, que dirimiu as poucas duvidas que ainda tinhamos sobre ser o *Pseudococcidioides mazzai* identico ao *Coccidioides immitis.* Em um trabalho publicado nos Annaes da Faculdade de Medicina de São Paulo, vol. VII, 1932, expusemos nosso ponto de vista a este respeito.

Cap. X — *Rhinosporidium seeberi.* Rhinosporidiose.
Cap. XI — *Trichosporium pedrosoi.* Chromoblastomycose.

No primeiro capitulo o autor estuda, á luz dos modernos trabalhos sobre o assumpto, mórmente da escola italiana, as numerosas tentativas para a classificação das blastomycoses, assim como a sua definição.

Depois de analysar uma serie de classificações de autores nacionaes e estrangeiros, apresenta em um longo quadro os numerosos germens productores de blastomycoses. Por fim limita em um novo quadro os cogumelos productores das varias fórmas de blastomycoses encontradas no Brasil, assim como daquelles muito ligados á fórma brasileira. Todos esses germens são depois estudados com certa minucia, nos capitulos que se seguem.

No capitulo II, estuda a *Candida albicans,* ex *Monilia albicans,* productora da affecção conhecida no Brasil como *sapinho.* Descreve o fungo nos tecidos e em culturas ; trata depois da fórma clinica da molestia, anatomia pathologica, diagnostico, prognostico e tratamento.

O capitulo III é dedicado ao estudo da *Candida butantanensis,* fungo isolado por J. M. Gomes, em São Paulo, de um caso de lesões pulmonares, simulando tuberculose e que tratado pelos iodetos, curou. O autor resume os estudos de J. M. Gomes a proposito desse caso unico.

No capitulo IV estuda com alguma minucia o *Néogeotrichum pulmoneum* descoberto por O. de Magalhães, em Bello Horizonte, em 1912, cogumelo esse que determina um typo de mycose pulmonar absolutamente semelhante á tuberculose pulmonar. Esse parasito que ha cerca de 20 annos vem sendo carinhosamente estudado por O. de Magalhães já foi encontrado em outros pontos de territorio nacional como Rio de Janeiro e Rio Grande do Sul.

Neste capitulo o *N. pulmoneum* é estudado em todas as suas manifestações vitaes, quer em parasitismo, quer em culturas. Dedica ainda o autor alguma attenção ao estudo das fórmas clinicas, baseado nas pesquisas da escola mineira.

Trata a seguir das fórmas anatomo-pathologicas e depois da questão do diagnostico e therapeutica.

O capitulo V é dedicado ao estudo do *Torulopsis dermatitidis* ou *Mycoderma dermatitidis,* cogumelo productor das fórmas cutanea e generalisada da blastomycose, entidade morbida que occorre com relativa frequencia nos Estados Unidos. Ultimamente têm sido observados varios casos na Republica Argentina e um unico no Brasil.

Estuda o autor, a morphologia do fungo, em parasitismo e em culturas. Dedica-se depois á analyse das fórmas clinicas da molestia e a seguir, da anatomia pathologica. Faz ainda referencias ao dia-

gnostico, prognostico e tratamento, assim como ás provas immunologicas.

No capitulo VI considera o autor o unico caso observado por Moses e Vianna, em 1913, quando descreveram uma nova mycose humana produzida pelo *Proteomyces infestans*, cogumelo que isolaram e descreveram minuciosamente. Esse genero estabelecido por aquelles autores patricios, foi recentemente considerado como valido, por Ciferri que, em optimo trabalho confirma as observações feitas pelos pesquisadores brasileiros e considera-as como completas.

No capitulo VII, o autor estuda cuidadosamente o *Coccidioides immitis* productor do Granuloma coccidioidico, entidade morbida descripta na Argentina e depois nos Estados Unidos, onde já se conhecem algumas centenas de casos. Antes de entrar no estudo do *C. immitis*, faz o autor, baseado nos trabalhos de F. de Almeida, um estudo comparativo desse cogumelo com o *Paracoccidioides brasiliensis* productor da fórma brasileira de blastomycose. O *C. immitis* é estudado nesse capitulo, tanto sob o ponto de vista morphologico como biologico. Trata largamente da fórma clinica da molestia baseado em dados retirados dos mais modernos trabalhos norte americanos. Refere-se ainda ás lesões anatomo-pathologicas, salientando a grande predilecção do parasito para os pulmões e ossos, facto que, na forma brasileira, occorre em diminuta porcentagem de casos. Apresenta mappas da distribuição da molestia no homem e no gado. Finalmente passa a tratar das provas immunologicas, do diagnostico, prognostico e processos therapeuticos de tão terrivel entidade morbida.

O capitulo VIII trata do *Pseudococcidioides mazzai*, fungo descripto pela primeira vez por Mazza e Parodi em um caso de localisação laryngéa, dahi a ser conhecida a molestia como Mycose laryngéa de Mazza e Parodi. O autor estuda o parasito apenas nos tecidos, porquanto do caso unico conhecido não foi possivel a obtenção de culturas. Depois de analysar o modo de reproducção descripto por O. da Fonseca, o autor se refere a trabalhos de F. de Almeida em que esse autor julga ser o *P. mazzai* identico ao *C. immitis*.

No capitulo IX é que o autor estuda o germen da fórma brasileira de blastomycose. Baseando-se nos estudos de F. de Almeida considera o parasito brasileiro differente do *C. immitis* norte-americano. Faz um apanhado historico da molestia em nosso meio e depois considera o *P. brasiliensis*, em sua morphologia nos tecidos e em culturas. Extende-se em considerações sobre o processo de reproducção do parasito nos tecidos, fazendo sempre resaltar as differenças existentes entre o parasito brasileiro e o *Coccidioides immitis*. Estuda as culturas e detem-se particularmente na pathogenidade do germen para os animaes de laboratorio. Trata a seguir da posição systematica do cogumelo. Desenvolve depois o estudo das fórmas clinicas da molestia, frisando bem a pequena tendencia que tem o parasito de se assestar nos pulmões e tecido osseo, em contraposição com o que se verifica com o *C. Immitis*.

Passa a considerar a anatomia pathologica da molestia, estudando as lesões, orgão por orgão, macro e microscopicamente. Depois dessas considerações faz referencias ao diagnostico, prognostico, therapeutica e provas immunologicas.

No capitulo X estuda o autor, o *Rhinosporidium seeberi* cogumelo descripto pela primeira vez na Argentina e verificado mais tarde em outros paizes. Refere-se ao unico caso brasileiro observado por J. Montenegro e conhecido graças a uma referencia feita por O. da Fonseca. Passa em revista o historico da molestia, a morphologia do cogumelo e as lesões por elle determinadas.

No XI e ultimo capitulo, faz o estudo historico, clinico e anatomo-pathologico da chromoblastomycose, produzida no Brasil pelo *Trichosporium* ou *Acrotheca pedrosoi;* descreve depois a morphologia e culturas do parasito. Nos Estados Unidos ha um unico caso produzido por parasito semelhante a *Phialophora verrucosa,* observado por Lane Medlar e Thaxter. Refere-se ainda ao diagnostico, prognostico e tratamento da chromoblastomycose que foi descripta pela primeira vez, no Brasil, por Pedroso e Gomes e depois por numerosos outros pesquisadores, não só no Brasil como no extrangeiro.

De todos os parasitos estudados apresenta o autor farta documentação photographica. E por ultimo termina o trabalho com uma relação bibliographica dos artigos e memorias consultadas.

Summary

The Blastomycosis in Brazil

Under the denomination of "Blastomycosis" we presently know various diseases produced by differents parasites.

As some of these diseases are found in Brazil, the author decided to study them together with others, which even though not known in this country, are, however, closely related to them.

He thus distributed the vast subject of Blastomycosis under various chapters as follows :

Chapter I — Definition and classification of Blastomycosis
Chapter II — *Candida albicans.*
Chapter III — *Candida butantanensis* (Mycosis of the lung).

CHAPTER IV — *Néogeotrichum pulmoneum.*
CHAPTER V — *Torulopsis dermatitidis* (Blastomycosis).
CHAPTER VI — *Proteomyces infestans* (Human mycosis).
CHAPTER VII — *Coccidioides immitis.*
CHAPTER VIII — *Pseudococcidoides mazzai* (Mycose laryngéa) (1).
CHAPTER IX — *Paracoccidioides brasiliensis* (Paracoccidioidal granuloma or Brazilian blastomycosis).
CHAPTER X — *Rhinosporidium seeberi* (Rhinosporidiosis).
CHAPTER XI — *Trichosporium pedrosoi* (Chromoblastomycosis).

In the 1 st. chapter, taking in consideration what has been lately published about the subject, chiefly from the Italian school, the A. estudies, the numerous trials towards the classification of Blastomycosis, as well as their definition.

After analysing a series of classifications of Brazilian and foreing investigators, the A. presents a long list of the numerous fungi which cause blastomycosis. In a new table the A. presents the fungi that are the causative of the differents forms of blastomycosis found in Brazil, as well as some others that are closely connected with the Brazilian ones.

All them are afterwards studied into detail in subsequent chapters.

In the 2d chapter the A. studies the *Candida albicans* the causative agent of the disease known in Brazil as "sapinho" (thrush). He describes the fungus in the tissues and in cultures. He refers to the clinical form, pathological changes, diagnosis and treatment.

The 3d chapter is dedicated to the study of the *Candida butantanensis* a fungus isolated by J. M. GOMES, in S. Paulo, from a case of pulmonary lesion simulating tuberculosis. The cure was obtained by the treatment by the iodides. The A. resumes the studies made by J. M. GOMES about this single case.

In the 4th. chapter the A. studies with detail the *Néogeotrichum pulmoneum* discovered by O. MAGALHÃES in Bello Horizonte, in 1912. This fungus is the etiological agent of a pulmonary mycosis very similar to the tuberculosis. This parasite which is under careful study by O. MAGALHÃES has been also found in other points of Brazil, namely, in Rio de Janeiro and Rio Grande do Sul.

(1) This mycosis was yet studied here, even though we had already some data which made us suspect that its etiologic agent was the *Coccidioides immitis*. Only after this work was ready was it possible for us to obtain a histological section of Mazza's mycosis, which explained the small doubte we still had on being the *Pseudococcidioides mazzai* identical to the *Coccidioides immitis*. — In a work published by the Faculdade de Medicina de São Paulo, Annaes, vol. VII, 1932, we explained our viewpoint on the subject.

Also in this capter the *Néogeotrichum pulmoneum* is studied in all its vital manifestations, not only in parasitism but also in cultures. The A. dedicates some attention to the study of its clinical forms, based on the researches of O. MAGALHÃES and others.

He then refers to the pathology, diagnosis and therapeutic of this diseases.

The 5 th. chapter is dedicated to the study of *Torulopsis* or *Mycoderma dermatitidis*, a fungus causative of the *blastomycosis*, a morbid entity which occurs with frequency in the U. States of America. Lately various cases have been observed in Argentina, and a single one in Brazil. The A. studies the morphology of the fungus in the tissues and in cultures. He afterwards analyses the clinical forms of the disease and his pathology. Finally he refers to the diagnosis, prognosis, treatment and immunological reactions.

The 6 th. chapter is dedicated by the A. to report the only one case of a human mycosis produced by the *Proteomyces infestans*, a fungus which was isolated and described by MOSES and VIANNA in 1913. The denomination of the parasite established by those two Brazilian authors, has been recently considered valid, by CIFERRI who, in a splendid paper confirms the observations made by the Brazilian researches considering them complete.

In the 7 th. chapter the A. carefully studies into detail the *Coccidioides immitis* the causative of the Coccidioidal granuloma, a disease described by the first time in Argentine and after in the U. States of America where over hundred cases are already known.

Before begining with the studies of the *Coccidioides immitis*, the A. based on the works of FLORIANO DE ALMEIDA, makes a comparative study of this fungus with the *Paracoccidoides brasiliensis* the parasite of the Brazilian form of blastomycosis.

The *Coccidioides immitis* is studied in this chapter under its morphological and biological viewpoint. He largely refers to the clinical form of the disease, based on data form the most modern North American investigators. He still refers to the pathological lesions, puting in evidence the great predilection of the parasite for the lungs and bones, a fact which in the Brazilian form, occurs in a remarkable small percentage of cases. He presents tables of the distribution of the disease in man and cattle, in the United States.

Finally he refers to the immunological tests, diagnosis, prognosis, and therapeutics of this terrible disease.

In the 8 th. chapter the A. treats of the "*Pseudococcidioides mazzai*", a fungus described for the first time by MAZZA and PARODI in a case found in the larinx. That circumstance is the cause for naming the disease – "*Mycose Laryngéa* of MAZZA and PARODI". After the study of this works, O. DA FONSECA described a fungus as

a new parasite. The A. studies the parasite only in the tissues, because in the only known case, the obtention of cultures was not possible. After analysing the manner of reproduction, as described by O. da Fonseca, the A. refers to works of Floriano de Almeida in which this specialist suggest the possibility of the *Pseudococcidioides mazzai* and the *Coccidioides immitis* being the same germ.

It is realy in the 9 th. chapter that the A. studies the Brazilian form of Blastomycosis. Based on the researches of Floriano de Almeida he considers the Brazilian parasite different from the North American *Coccidoides immitis*. He makes a historic resume of the disease in Brazil and after this considers the *Paracoccidioides braziliensis* in its morphology in the tissues and in culture. He considers in detail the process of reproduction of the parasite in the tissues, showing the differences between Brazilian fungus and the *Coccidoides immitis*. He studies the cultures and particularly the pathogenity of the germ into laboratory animals. Then the systematic position of the fungus is referred to. Afterwards the A. develops into detail the study of the clinical forms of the disease showing the small predilection that has the parasite for the lungs and bones, in contraposition to what has been verified with the *Coccidioides immitis*. The A. finally considers the pathology of the disease studying the lesions in its macro and microscopic forms. Then, after all those considerations, makes references to diagnosis, prognosis, therapeutic and immunological tests.

The 10 th. chapter is dedicated to the study of the *Rhinosporidium seeberi*, a fungus for the first time described in Argentina and latter in other countries. He refers also to the only Brazilian case observed by J. Montenegro as indicated by O. da Fonseca. He reports the historic of the disease, the morphology of the fungus and finally the lesions it determines.

In the 11 th. and last chapter, the A. makes the historical, clinical and pathological study of the *Chromoblastomycosis* produced in Brazil, by the *Trichosporium* or *Acrotheca pedrosoi*. He describes the morphology and cultures of the parasite. He refers to the diagnosis, prognosis and treatment of the *Chromoblastomycosis*. The first case of this disease was described, in Brazil, by Pedroso and Gomes, and latter in some others countries.

In the United States there is a single case described by Lane, Medlar, Thaxter and produced by *Phialophora verrucosa*.

Of all parasite studied the A. presents abundant photographic documentation. Lastly he ends his work with a bibliographic reference of all articles and papers consulted.

Bibliographia

1 — Rocha Lima, H. da — *Histopathologie der exotischen Blastomykosen* – "Verhandlugen der Deutschen Pathologischen Gesselchaft" – Pags. 342-353 – 1925.

2 — Fonseca Filho, Olympio — *Ensayo de revision de las blastomicosis sudamericanas* – 4.ª Reunión de la Soc. de Patol. regional de Norte – 7-8-9 de Mayo de 1928.

3 — Almeida, Floriano P. de — *Em torno do problema da blastomycose brasileira* – "Bol. Soc. Med. e Cir. de São Paulo" – Vol. XIV – Dezembro de 1930 – Janeiro e Fevereiro de 1931 – Ns. 10, 11 e 12.

4 — Langeron, M. — *Les Blastomycoses. Nouveau Traité de Medicine* – Roger, Widal et Teissier – *Maladies infectieuses et parasitaires* – Vol. IV – 1925 – Pag. 510.

5 — Ciferri e Redaelli — *Studies on the* Torulopsidaceae. *Tentative regardin a diagnostic procedure for specif determination* – "Central bl. f. Bakter", II Abl – Bd. 78 – 1929 – Pag. 400.

6 — Ciferri e Redaelli — *Studies on the* Torulopsidaceae. *A trial general systematic classification of the asporigenous ferments* – "Annales Mycologici" – Vol. XXVII – Ns. 3, 4 – 1929 – Pag. 243.

7 — Ciferri, R. — *Contribuizioni alla sistematica delle* Torulopsidaceae II – XIV – "Archiv fur Protistenkunde" – 71. Band – Heft 3 – Jena – 1930.

8 — Redaelli, P. — *Il problema delle torulopsidacee e dei loro rapporti con l'uomo e con la patologia umana studiata particolarmente in Italia. (Blastomiceti e blastomicosis)* – 'Revista di Biologia" – Vol. XII – Fasc. III-IV – 1930 – IX.

9 — Magalhães, O. de — *Conferencia á Semana de Laboratorio* – São Paulo – 11-18 de Janeiro de 1932.

10 — Boquet et Nègre — *Lymphangite epizootique dés Solipédes* – Monographies de l'Institut Pasteur – 1920.

11 — Gomes, J. M. — *Lymphangite epizootica ? Nota previa* – Collectanea dos trabalhos do Instituto Butantan – Vol II – 1918-1924 – Pag. 309.

12 — Brumpt — *Précis de Parasitologie* – 4e. édition – 1927.

13 — Gomes, J. M. — *Mycose broncho-pulmonar.* Monilia butantanensis (*n. sp*) – "Annaes Paulistas de Med. e Cir." – Anno XII – N.º 9 – Set. de 1924.

14 — Gomes, J. M. — *Mycose broncho-pulmonar.* Monilia butantanensis (*n. sp.*) – "Memorias do Instituto Butantan" – 1924.

15 — Magalhães, O. — *Mycose pulmonar.* Oidium pulmoneum (*n. sp.*) (1.ª nota previa) – "Brasil Medico" – N.º 36 – 22 de Set., 1914.

16 — Magalhães, O. — *Nova mycose humana* – "Mem. Instituto Oswaldo Cruz" – Tomo X – Fasc. I – Pg. 20 – 1918.

17 — Magalhães, O. — *Contribuição para o conhecimento das lesões provocadas pelo* Oidium brasiliense – "Mem. Instituto Oswaldo Cruz" – Tomo XXII – Fasc. I – Anno 1929.

18 — Magalhães, O. — *Mycose pulmonar pelo* Néogeotrichum pulmoneum – Com. á Semana de Laboratorio – São Paulo – Janeiro de 1932.

19 — Magalhães, O. de — *Mycose pulmonar pelo* Oidium brasiliense. (O. de Magalhães, 1921) – "Sciencia Medica" – Anno III – Nov. 30 – 1925 – N.º 1.

20 — Basgal, W. — *Contribuição ao estudo das blastomycoses pulmonares* – These – 1931 – Fac. Med. do Rio de Janeiro.

21 — Gilchrist, T. C. — *A case of blastomycetic dermatitis in man.* – "Johns Hopkins Hospital Reprints" – 1896.

22 — Fonseca, O. da e Leão, Area — *Dermatite blastomycosique.* – "Comptes rendus des séances de la Soc. de Biologie" – Tomo XCVIII – Pg. 622 – 30-XI-1927 e 29-XII-1927.

23 — Fonseca, O. da e Leão, Area — *Diagnostico differencial entre as fórmas brasileiras de blastomycose.* "Sciencia Medica" – Anno V – N.º 11 – 1927.

24 — Casteran, Eduardo — *Dos casos de Micosis Laryngeas* – "La Medicina Argentina" – Ano IX – N.º 103 – B. Aires – Diciembre de 1930 – Pg. 533.

25 — Wade, Winson — *A variation of gemmation of* Blastomycosis Dermatites *in the tissu's lesions* – "The Jour. of Inf. Dis." – Vol. XVIII – Pg. 618 – 1916.

26 — Pedroso, A. — *Algumas considerações sobre* Coccidioides immitis – "Annaes Paulistas de Med. e Cir." – Vol. X – N.º 9 – Anno VII.

27 — Michelson, I. D. — *Blastomycosis. A pathologic and bacteriologic study* – J. of A. M. A." – Vol. XCI – N.º 24 – Dec. 15, 1928.

28 — Lord, Frederick — *Blastomycosis* – in Oxford Medicine – Vol. V – Pg. 408 – 1921.

29 — Bransford, Lewis, Carrol – Grayson and Stryker, Garold — *Blastomycosis of the prostate, epididymis and leg* – "J. of Am. Med. Assoc." – Vol. 94 – Pg. 1894 – June, 21 – 1930.

30 — Moses e Vianna — *Sobre uma nova micose humana, causada por cogumêlo ainda não descripto:* Proteomyces infestans – "Mem. do Inst. Oswaldo Cruz" – Tomo V – Fasc. II – 1913.

31 — Rixford e Gilchrist — *Two cases of Protozoan (Coccidioidal) infection of the skin and others organs* – "Johns Hopkins Hospital Reports" – Vol. I – 1896.

32 — Campos, Souza e Almeida, F. de — *Contribuição para o estudo das "Blastomycoses" (Granulomas Coccidioides) observadas em S. Paulo* – "Annaes Fa. Med. de São Paulo" – Vol. II – 1927.

33 — Almeida, F. de — *Estudo comparativo do Granuloma coccidioidico nos Estados Unidos e no Brasil* – "Annaes Fac. Med. de S. Paulo" – Vol. IV – 1929.

34 — Almeida, F. de — *Estudos sobre o parasito do Granuloma coccidioidico* – "Boletim Biologico" – Fasc. 16 – 1929.

35 — Almeida, F. de — *Différences entre l'agent étiologique du Granulome coccidiodique des Etats Unis et celui du Brésil. Nouveau genre pour le champignon brésilien* – "Compt. rend. Soc. Biol." – Tomo CV – N.º 29 – 4 Nov., 1930 – Pg. 315.

36 — Almeida, F. de — *Estudos comparativos do Granuloma coccidioidico nos Est. Unidos e no Brasil. Novo genero para o parasito brasileiro* – "Annaes Fac. Med. de S. Paulo" – Vol. V – 1930.

37 — Almeida, F. de — *Granuloma paracoccidioidico* – "Bol. Soc. Med. e Cir. de S. Paulo" – Vol. XV – Junho, Julho, Agosto, 1931 – Ns. 4, 5 e 6 – Pgs. 216-224.

38 — Beck, Dorothy — *Coccidioidal Granuloma Diagnostic. Laboratory procedure* – California Departament of Public Health. Special Bulletin, n.º 57 – 1931.

39 — Dickson, Ernest C. — *The etiology and symptomatology of Coccidioidal Granuloma* – California Dep. of Public Health. Special Bulletin, n.º 57 – 1931.

40 — Posadas, A. — *Un nuevo caso de micosis fungoides com psorospermias* – "Anales del Circulo Médico Argentino" – Tomo XV – Pg. 586 – 1892 (Buenos Aires, 12 de Agosto de 1892) – Obras completas de A. Posadas – 1928.

41 — Posadas, A. — *Psorospermiosis humana y experimental* – Com. ao 1.º Congresso scientifico latino-americano – Tomo IV – Pg. 703 – 1898 – Obras completas de Posadas – 1928.

42 — Rixford, E. — *Early history of Coccidioidal Granuloma in California* – Cal. Depart. of Public. Health. Special Bull., N.º 57 – 1931.

43 — Beck, Dorothy — *Epidemiology* – Cal. Depart. of Public Health. Special Bull., N.º 57 – 1931.

44 — Cummins, W. T., Smith, Joseph K. and Halliday, C. H. — *Coccidioidal Granuloma. An epidemiologic survey, with a report of twenty-four additional cases* – "Journ. of Am. Med. Association" – Oct. 5, 1929 – Vol. 93 – Pgs. 1046-1049.

45 — Redaelli, P. — *Notizie sulla biologia del* Coccidioides immitis *e sulla sua pozizione sistematica* – "Bol della Soc. Italiana di Biologia Sperimentale" – Vol. V – Fasc. 5 – 1930.

46 — Posadas, A. — *Psorospermiosis infectante generalizada* – Com. á Academia de Medicina de B. Aires – 9, Julio de 1898 – Obras completas de Posadas – Pg. 278.

47 — Jacobson, H. P. — *Coccidioidal granuloma. A clinical and experimental review with case reports* – "Arch. of Derm. and Syph." – Vol. XXI – N.º 5 – May, 1930 – Pgs. 790-817.

48 — Evans, Newton and Ball Howard, A. — *Coccidioidal Granuloma. Analysis of fifty cases* – "The Journal of Am. Med. Ass." – Dec., 14, 1929 – Vol. 93 – Pgs. 1881 – 1884.

49 — Riesman, D. and Ahlfeld, F. — *Coccidioidal Granuloma. Review of the clinical data with a report of a Pennyslvania case* – "The Am. Jour. of Med. Scienc." 174 – Aug. 1927 – Pgs. 151-167.

50 — Pullford, S. and Larson, E. — *Coccidioidal Granuloma. Report of a case treated by intravenous dye, colloidal lead and colloidal cooper, with autopsy observation* – "The Jour. of Am. Med. Ass." – Vol. 93 – N.º 14 – Oct., 5, 1929 – Pgs. 1049-1055.

51 — Zeisler, E. — *Chronic Coccidioidal dermatitis. Report of an unusual case* – "Arch. of Dermat. and Syphyl." – Jan. 1923 – Vol. 25, N.º 1 – Pgs. 52-71.

52 — Hirsch, F. and Benson, H. — *Specific skin and testis reactions with culture filtrates of* C. immitis – "Journ. Of. Inf. Dis." – Vol. 40 – N.º 6 – 1927 – Pgs. 629-633.

53 — Hirsch, F. and D'Andréa — *Sensitization of guinea-pigs with broth culture filtrates and with the killed mycelium of* C. immitis – "J. of Inf. Dis." – Vol. 40 – N.º 6 – 1927 – Pgs. 638-640.

54 — Hirsch, F. and D'Andréa — *Specif substance of* C. immitis – "J. of Inf. Dis." – Vol. 40 – N.º 6 – 1927 – Pgs. 634-637.

55 — Hirsch, F. and D'Andréa — *Allergic testis reactions in guinea-pigs with Coccidioidal Granuloma* – "Jour. of Immunology" – Fev. 1930 – Vol.... XVIII – N.º 2 – Pgs. 121-125.

56 — Jacobson, H. P. — *Specific allergic cutaneous reaction experimental and clinical investigations* – "Arch. of Derm. and Syph." – Oct. 1928 – Vol. 18 – Pgs. 562-567.

57 — Mazza e Parodi — *Micosis laringéa com parasitos analogos a los megalosporidios de Posadas* – "Bol. del Inst. de clin. quirúrgica" – Año III – N.º 1927.

58 — Mazza e Parodi — *Una micosis chaqueña de la larynge causada por un nuevo tipo de hongo* – "Bol. del Inst. de clin. quir." – Año IV – N.º 28 al 31 – 1928 – Pg. 539.

59 — Fonseca, O. da — *Micosis laringéa de Mazza y Parodi, e "Pseudococcidioides mazzai"* – "Bol. del Inst. de clin. quir." – Año IV – N.º 28 al 31 – 1928 – Pgs. 495-501.

60 — Lutz, A. — *Uma mycose psudococcidica localisada na bocca e observada no Brasil.* Contribuição ao estudo das hyphoblastomycoses americanas – "Brasil Medico" – 1908.

61 — Carini, A. — *Um caso de blastomycose, com localisação primaria na musa da bocca* – "Rev. da Soc. Scient. de S. Paulo" – 1908 – N.º 10.

62 — Splendore, A. — *Un'affezione micotica con localizzazione nella mucosa della bocca, osservata in Brasile, determinata da funghi appartenenti alla tribu degli Exoascei (Zumonema brasiliense n. sp.)* – 1912 – Vol. "In onore del prof. Angelo Celli nel 25.º anno di ensegnamento".

63 — Splendore, A. — *Zymonematosi con localizzazione nella cavitá della bocca, osservata in Brasile* – "Bull. Soc. Path. Exotique" – Tomo V – N.º 5 – 1912.

64 — Splendore, A. — *Blastomycoses americanas* – "Brasil Medico" – 1914.

65 — Rabello, E. — *Contribuição ao estudo das dermatomycoses* – 1910 – Rio.

66 – Terra, F. e Araujo, Silva — *Diagnostico entre a bouba, leishmaniose, esporotrichose e blastomycose.* Mem. ao 7.º Congresso Bras. de Med.. Arch. Brasileiros de Med. – Anno II – N.º 3 – Junho, 1911.

67 — Terra, F. — *Blastomycoses e Esporotrichoses.* Mem. ao 7.º Cong. Brasil de Med.. Arch. Bras. de Med. – Anno II – N.º 3 – Junho, 1911.

68 — Vianna, G. e Pereira, Miguel — *A proposito de um caso de Blastomycose* – "Arch. Bras. de Med." – N.º 1 – Fev., 1911.

69 — Vianna, Gaspar — *Molestia de Posadas-Wernicke. Lesões appendiculares* – These para livre docencia – Rio.

70 — Portugal, Oswaldo — *Blastomycose* – These Fac. Med. Rio de Janeiro, 1914.

71 — Carvalho, J. Castro — *Sobre uma fórma rara de Blastomycose* – These – Rio de Janeiro, 1911.

72 — Silva, Pedro Dias da — *Blastomycose humana* – These – Rio de Janeiro, 1912.

73 — Silva, Pedro Dias da — *Contribuição ao estudo das Blastomycoses tegumentares* – These para livre docencia – Rio, 1914.

74 — Cruz, J. Gomes da — *Contribuição ao estudo das Blastomycoses* – These – Rio de Janeiro, 1913.

75 — Kehl, Renato — *Blastomycose* – These – Rio de Janeiro, 1915.

76 – Haberfeld, W. — *Granuloma ganglionar maligno de origem "Blastomycetica". (Zymonema histosporocellularis)* – São Paulo, 1919.

77 — Arantes, A. Alves — *Granuloma maligno de origem Coccidioide* – These – São Paulo, 1921.

78 — Tella, R. de — *Blastomycoses tegumentares* – These – Rio de Janeiro, 1925.

79 — Manzoli, João — *Contribuição ao estudo da Blastomycose* – These – Rio de Janeiro, 1928.

80 — Fonseca, O. da — *Sobre o Granuloma coccidioidal. Fórmas de evolução nos tecidos, no pús dos ganglios lymphaticos e nas culturas de* Coccidioides immitis. *Posição systematica do parasito* – "Bol. do Inst. Bras. de Sciencias" – Fev., 1927.

81 — Fonseca, O. da e Area Leão — *Sur le granulome coccidioidal. Formes d'evolution du parasite dans les tissus, dans le pus des ganglions lymphatiques et dans les cultures. Position systématique du* Coccidioides immitis – "Compt. rend. Soc. Biol." – Tomo XCVIII – Pg. 619 – 1927.

82 — Fonseca, O. da e Area Leão — *Granuloma coccidioides ; evolutionary forms of parasite* – "Compt. rend. Soc. de Biol." – 98 – Pgs. 619-621 – March. 2, 1928.

83 — Silva, Piragibe — *Algumas notas para o estudo da Blastomycose* – These São Paulo, 1931.

84 — Almeida, F. de — *Epidemiologia da Blastomycose brasileira* – Semana de Laboratorio – São Paulo – Janeiro, 1932.

85 — Gurgel, Nascimento — *Blastomycose generalisada* – "Brasil Medico" – Anno XXXIV – N.º 33 – Pg. 540 – 1920.

86 — Donati, A. e Manginelli, L. — *Richerche batteriologiche sullo "Zymonema brasiliense"* – "Atti. di Ars Medica" – Anno I – N.º 2 – Aprile, 1924 – Pgs. 97-102.

87 — Montenegro, J. — *Acerca da inoculabilidade da blastomycose no Brasil* – "Brasil Medico" – Fev., 1927.

88 — Almeida, F. de — *Blastomycose experimental* – "Bol. Biologico" – 1929, 30 de Junho – Fasc. 15.

89 — Almeida, F. de — *Lesões cutaneas da Blastomycose em cobayos experimentalmente infectados* – "Annaes Fac. Med. de S. Paulo" – Vol. 3 – 1928.

90 — Fonseca, O. da — *Estudo clinico e pathologico do Granuloma coccidioidico* – "Rev. Med. Cirurgica" – Anno XXXVII – N.º 4 – Abril, 1929 – Pg. 121.

91 — Silva, Pedro Dias da e Campos, E. de Souza — *Sobre dois casos de Blastomycose hepato-spleno-ganglionar* – "Rev. de Med." – Vol. I – Ns. 5 e 6 – Junho, 1917 – S. Paulo – Pgs. 305-313 e 346-347.

92 — Silva, Pedro Dias da — *Blastomycose de forma hepato-espleno-ganglionar* – "Bol. Soc. Med. e Cir." – S. Paulo – 2 de Julho, 1917 – Pg. 171.

93 — Silva, Pedro Dias da e Campos, E. de Souza — *Blastomycose hepato-espleno ganglionar* – "Bol. Soc. Med. e Cir. de S. Paulo" – Maio, 1, 1918

94 — Almeida, F. de e Santos, Lourival — *Peritonite e perfuração do estomago pelo* Paracoccidioides brasiliensis – Com. á Semana de Biologia – 22-9-931. – São Paulo.

95 — Santos, L. e Almeida, F. de — *Peritonite e perfuração do estomago por Blastomycose* – Com. á Semana de Laboratorio – Jan., 1932 – São Paulo.

96 — Sodré, Levy e Cerruti, H. — *Rectite blastomycetica* – "Bol. Soc. Med. e Cir." – São Paulo – Junho, 1930 – Vol. XIV – N.º 4.

97 — Monteiro, A. e Fialho, A. — *Blastomycose perineo-ano-rectal* – Com. á Semana de Laboratorio – S. Paulo – Jan., 1932.

98 — Haberfeld, W. — *Fórma visceral primaria da blastomycose* – 1.º Cong. Med. Paulista, São Paulo – 3-10 de Dezembro de 1916.

99 — Haberfeld, W. e Haberfeld, A. — *Blastomycose de localisação abdominal e um caso desta molestia combinada com dysenteria amebiana* – "Arch. Bras. de Med." – 1915 – Fev. e Março – Pg. 107.

100 — Magalhães, P. S. — *Tratamento da Coccidioideose (Blastomycose coccidioica)* – "Annaes da Policlinica Geral" – Rio de Janeiro – Anno II – N.º 3 – Out., 1917.

101 — Pupo, J. A. — *Das Blastomycoses e seu tratamento pelas materias corantes antisepticas* – "Rev. Therapeutica" – Dez., 1929 – Anno IX – N.º 12.

102 — Costa, A. F. da — *Tratamento do Granuloma coccidioidico pelos saes de ouro* – "Brasil Medico", 43 – Pgs. 1400-1402 – Nov., 16, 1929.

103 — Prado, Almeida — *Contribuição paulista ao estudo dos lymphogranulomas* – "São Paulo Medico" – Anno I – Vol. 3 – N.º 4 – 1929.

104 — Fonseca, O. da e Leão, Area — *Déviation du complément dans le Granulome coccidioidal. Sensibilité du filtrat de culture de* Coccidioides immitis *employé comme antigéne* – "Copt. rend. Soc. Biol." – Tomo XCVII – Pg. 1776 – 1927, e "Sciencia Medica" – Tomo V – 1927 – Pgs. 682-683.

105 — Fonseca, O. da e Leão Area — *Réaction cutanée spécifique avec le filtrat de culture du* Coccidioides immitis – "Compt. rend. Soc. Biol." – Tomo XCVII – 1927 – Pg. 1796.

106 — Castellani, A. — *A etiology and clinical varieties of blastomycosis* – "Royal Society of Medicine" – Vol. XXI – N.º 3 – Jan., 1928.

107 — Parodi, S. — *El* Rhinosporidium seeberi *en nuestro pais* – "Bol. del Inst. Clin. Quir." – Ano II – 1926 – Pgs. 492-510 – B. Aires.

108 — Quinlan, J. e Koch, G. — *Two cases of Rhinosporidioisis in equines* – 13 th. and 14 th. Reports of the Director of Vet. educ. and res. Pretoria – 1928 – Pgs. 635-639.

109 — Parodi, S. — *Sobre um nuevo caso de Rhinosporidium* – 3.ª Reun. de la Soc. de Path. Reg. del Norte – "Bol. del Inst. Clin. Quir." – Año III – 1927 – Ns. 21, 25 – Pg. 301 – B. Aires.

110 — Cordero, E. H. e Vogelsang, E. G. — *El probable modo de infeccion de las mucosas por* Rhinosporidium – "Bol. del Inst. de Clin. Quir." – Año IV – 1928 – Pgs. 573-574 – B. Aires.

111 — Lasnier, E. P. — *Um nuevo caso de* Rhinosporidium seeberi – "Bol. del la Soc. de Anatomia Patológica" – Tomo I – Fascs. I e II – 1930 – Montevidéo.

112 — Fonseca, O. da — *5.ª Reunião da Soc. Arg. de Pathol. regional do Norte* – "Rev. Medico-Cirurgica" – Anno XXXVIII – N.º 1 – Jan., 1930 – Pg. 118.

113 — Orlandi, Noel — *Granulom der Conjunctives durch.* Rhinosporidium seeberi (*Erstmalige Beobachtung in Europa*) – "Virchow's Arch. fur Path., Anat. und Phys." – Band. 262 – Heft 2 – 1926 – Pgs. 314-327.

114 — Pedroso, Ales e Gomes, J. M. — *Sobre quatro casos de dermatite verrucosa produzida pela* Phialophora verrucosa – "Annaes Paulistas de Med. e Cir." – Vol. XI – N.º 3 – 1920.

115 — Maciel, Jesuino — *Contribuição á historia das chromoblastomycoses brasileiras* – "Rev. Med. Cir. do Brasil" – Anno XXXVIII – N.º 11 – Nov., 1930.

116 — Almeida, F. de — *As Chromoblastomycoses em S. Paulo* – Com. á Soc. Biol. – 8-X-1930 – São Paulo.

117 — Fonseca, O. da e Leão, Area — *As Chromoblastomycoses* – "Rev. Med. Cir. do Brasil" – Anno XXXVIII – N.º 6 – Junho, 1930.

118 — Terra, Torres, Fonseca e Leão — *Novo typo de dermatite verrucosa, mycose por* Acrotheca *com associação de leishmaniose* – "Brasil Medico" – Anno XXXVI – Vol. 2 – Pgs. 365-368.

119 — Leão, Area — *Chromoblastomycose. Dermatite verrucosa mycotica. Observação de um novo caso* – "Sciencia Medica" – N.º 5 – Anno I – 1923.

120 — Borzone, R. e Furno, A. — *Contribución al conocimiento de las blastomicosis americanas. Primera observacion de dermatitis verrucosa en la Argentina* – 1929 – 5.ª Reunión de la Soc. Arg. de Pat. del Norte.

121 — Fonseca, O. da e Leão, Area — *Las Cromoblastomicosis* – 5.ª Reunión de la Soc. Argentina de Pat. Reg. del Norte – Jujuy – 1929.

122 — Langeron, M. — *Le* Trichosporium pedrosoi (Brumpt, 1921) *agent de la dermatite verruqueuse brésiliénne* – "Annales de Parasitologie hum. et comp." – 1929 – N.º 2 – Tomo 7 – Pgs. 145-150 – Mars, 1929.

123 — Silva, E. e Araujo, E. — *Caso de chromoblastomycose* – "Brasil Medico" – N.º 20 – 17-5-1930 – Pg. 539 – 1930.

124 — Bonne, C. — *Presence of chromoblastomycosis in Dutch East. Indes* – "Bull. Soc. Path. exot." – Tomo 23 – Pg. 765 – 1930.

125 — Lobo, Jorge — *Chromoblastomycose* – "Rev. Medica de Pernambuco" – N.º 4 – Abril, 1931.

126 — Nauck, E. G. — *La importancia de las investigaciones histopatológicas, para el diagnóstico de la dermatitis verrugosa.* (*Chromoblastomicosis*) – "Rev. Med. Germano-Ibero-Amer." – Ano IV – Nov., 1931 – N.º 11.

127 — Fialho, A. — *Dermatite verrucosa* – Com. Sem. Laboratorio – Janeiro de 1932, São Paulo.

128 — Fonseca, O. da e Leão, Area — *Sur la systématique des champignons produisant des chromoblastomycoses.* – "C. R. Soc. Biol." – Tomo 89 – Pgs. 662-663 – 1923.

CLINICA GINECOLOGICA DA FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO PAULO
Professor catedratico: Dr. N. DE MORAES BARROS

METROPATHIA HEMORRAGICA OVARIANA

PELO

Dr. JOSE' MEDINA

2.º Assistente da Clinica Gynecologica

Premio Alvarenga

HISTORICO

As hemorragias uterinas foram, durante muito tempo, o eixo em torno do qual giraram as investigações de toda uma classe de estudiosos. Naturalmente que o orgão visado então foi o utero, fonte inexgotavel das perdas sanguineas. Até 1845, mysterio impenetravel desafiava a argucia dos investigadores. Entretanto, a descoberta de RECAMIER, a cureta, veiu ampliar os horizontes, permittindo o estudo da mucosa dos uteros hemorragicos. Data dessa epoca, com effeito, a serie de investigações admiraveis, que culminou com a notavel contribuição de 1907, da Escola de Vienna. O material que o proprio RECAMIER obteve já lhe permittira constatar anormalidades da mucosa uterina dos uteros sangrantes, comparando-as com a dos uteros normaes. Nos primeiros era patente a exhuberancia do endometrio, tanto que RECAMIER fallava de "granulações, vegetações, fungosidades", que eram submettidas ao exame microscopico e a respeito das quaes concluia ROBIN e FERRIER, em 1854, que possuiam quasi a mesma estructura da mucosa uterina normal.

O delirio da curetagem apoderou-se logo dos especialistas, sendo RECAMIER accusado por DUBOIS de raspar uteros normaes, ao mesmo tempo que BECQUEREL taxava de aggressivo o engenhoso instrumento.

Mas não somente em França a syndrome hemorragica empolgava os especialistas. Na Inglaterra, igualmente, surgiam trabalhos, entre os quaes é justo salientar os de FARRE, ROKITANSKY e sobre-

tudo KLEBS (1876), que fez estudos histologicos apurados das hyperplasias diffusas da mucosa uterina.

Foi na Allemanha, todavia, que o instrumento de RECAMIER, divulgado por OLSHAUSEN em 1875, teve uma verdadeira apotheose. Estudando as fungosidades de RECAMIER, OLSHAUSEN chamou a esse estado do utero "endometrite hyperplastica", denominação que fez carreira e que até hoje, embora esporadicamente, vemos empregada. O espirito investigador germanico soube tirar da cureta toda a efficiencia pratica que poderia proporcionar esse instrumento. CARL RUGE, em 1879, estribado nas alterações constatadas no endometrio e que suppunha serem de natureza inflammatoria, distinguia uma hyperplasia glandular hypertrophica de uma hyperplasia glandular hyperplastica. Por essa época, 1879, o genio de Pasteur revelava ao mundo os "infinitamente pequenos", compellindo os especialistas a buscarem entre as causas microbianas as das perturbações mens truaes. Desde então, as hemorragias e os corrimentos se irmanaram na symptomatologia das endometrites, que passaram a absorver a attenção dos especialistas.

BRENNECKE, em 1882, conseguindo libertar-se da tendencia systematicamente microbiana que imperava, aproximou-se bastante da verdade ao estudar a "endometrite hyperplastica" de OLSHAUSEN, que elle attribuiu a uma excitação do ovario. Assim, a sua concepção physiologica do phenomeno lhe permittiu offerecer uma denominação mais approximada da verdade — "endometrite hyperplastica ovarialis".

Foram esses estudos de BRENNECKE o grito de alarme contra a "causa" microbiana, que tudo avassalava. Tanto assim que posteriormente vemos DÖDERLEIN vir affirmar, em 1891, no Congresso de Halle, não ter encontrado bacterias no material colhido pela curetagem. A resultados identicos chegou PFANNENSTIEL. BUMM, por seu lado, relatava ter encontrado bacterias em um numero restricto de casos. SCHMAL, em 1891, assim concluia :

> "a hypertrophia diffusa da mucosa é uma affecção independente, que deve ser estrictamente separada da inflammação do endometrio ; portanto, o nome de "endometrite" deve ser proscripto, definindo melhor a molestia — hypertrophia da mucosa uterina".

TREUB, em 1892, collocou-se ao lado de SCHMAL, referendando as conclusões deste.

Foi todavia SCHAUTA quem desferiu o golpe decisivo contra a causa infecciosa das hyperplasias do endometrio. Alem de ventilar o seu ponto de vista contrario á mesma nos Congressos de Vienna, ainda o consignou em capitulo especial no seu livro publicado em 1897.

Essa attitude de SCHAUTA teve a virtude de novamente focalisar o estudo das alterações do endometrio como causa das hemor-

ragias atypicas. Os estudos proseguiam, sem resultados praticos apreciaveis, quando em 1902 envolveram-se em uma polemica, tres dos mais autorisados gynecologistas da época — Opitz, Seitz e Hitschmann. Este ultimo se impressionara com a grande semelhança senão perfeita identidade das alterações da mucosa uterina, que Opitz julgava caracteristicas da gravidez, com aquellas verificadas por occasião da menstruação. Revelou Hitschmann á Adler a sua observação e desde então os dois consagrados especialistas se consorciaram em estudos pormenorisados : *a*) da constituição normal da mucosa uterina ; *b*) das alterações menstruaes do endometrio. Adler teve a extraordinaria inspiração de utilisar-se dos plasmocytos para o diagnostico da existencia de um processo inflammatorio chronico, de sorte que conseguiu remover o obstaculo que parecia impedir o proseguimento das investigações — a distincção entre transudato premenstrual e exsudato inflammatorio. Em 1907, os dois grandes gynecologistas divulgaram os resultados das suas investigações, consubstanciados nas seguintes conclusões :

> *a*) A "endometrite glandular hypertrophica" e a "endometrite glandular hyperplastica" são inteiramente independentes de processo inflammatorio.
>
> *b*) A "endometrite glandular hypertrophica" não representa nenhuma alteração pathologica da mucosa uterina, correspondendo tão somente á phase premenstrual, normal, do endometrio.
>
> *c*) A "endometrite glandular hyperplastica" corresponde em parte ás modificações premenstruaes normaes, em parte ás variações na riqueza glandular da mucosa, dentro de limites physiologicos ; é, portanto, inteiramente independente de inflammação.
>
> *d*) Ha uma unica forma de inflammação da mucosa uterina "endometrite intersticial" ou simplesmente "endometrite", na qual o processo inflammatorio comporta-se, no estroma da mucosa uterina, de maneira analoga á da inflammação em qualquer outro orgão. Assim, o conceito da endometrite subordina-se aos mesmos fundamentos anatomo-pathologicos geraes do processo inflammatorio.
>
> *e*) O diagnostico de "endometrite" depende da identificação dos plasmocytos, que apresentam propriedades morphologicas e tinctoriaes bem caracteristicas."

Foi como que um mundo novo para a gynecologia. As conclusões de Hitschmann e Adler, abalando em seus alicerces as concepções da época, foram taxadas de revolucionarias e destruidoras.

E não foi sem relutancia que os especialistas lhes reconheceram procedencia. Robert Meyer, por exemplo, em 1908, acceitou-as em

parte. Mais tarde, porem, rendia-se totalmente á evidencia dos factos. E o mesmo successivamente occorria com todos. Da America do Norte surgiram confirmações de Norris, Keene, Geest, Frankl e Gelhorn. Demonstrando que as "fungosidades" nada tinham que ver com os processos inflammatorios, fazendo decair a concepção de Carl Ruge das endometrites, demonstrando que a antiga "endometrite hyperplastica" de Olshausen nada mais era do que alterações physiologicas premenstruaes do endometrio, Hitschmann e Adler imprimiram nova diretriz ás investigações sobre a causa das hemorragias uterinas.

Provado que essa causa não residia no endometrio, sonho que acabava de desvanecer-se, alguns especialistas tentaram, porem, resuscitar a antiga concepção de Scanzoni (1860) sobre a "metrite chronica", que buscava nas condições particulares do endometrio as causas das profusas hemorragias.

Veremos opportunamente como caducou a concepção de Scanzoni.

Foi Pankow quem tomou a si impedir a rehabilitação da "metrite chronica". Os estudos que realisou foram admiraveis, cabendo-lhe, sem duvida, o merito de ter individualisado a "metropathia hemorragica ovariana".

Valendo-se da notavel theoria de Fraenkel sobre a menstruação, das asserções de Hitschmann e Adler, isto é, das concepções doutrinarias em gynecologia, proseguiu nas investigações, deduzindo com tal precisão que até hoje suas conclusões prevalecem, sem qualquer alteração.

Por outro lado, Aschoff, Adler e sobretudo Schröder, que muito se têm dedicado ao estudo da metropathia, cada um por seu lado, realisaram pesquizas, de resultados altamente proveitosos.

Individualisada a metropathia, corporificada em entidade gynecopathica, não se contam os trabalhos que tem proporcionado aos estudiosos de todos os centros scientificos do mundo. No Brasil, tambem ella tem atrahido a attenção dos especialistas, se bem que, é doloroso, mas cumpre confessal-o, a sua divulgação seja ainda defficientissima. A velha designação de Olshausen de "endometrite hyperplastica", a concepção de Scanzoni de "metrite chronica", a syndrome gynecologica da "metrorragia ovariana" e até a velha" "endometrite hemorragica" são com frequencia e confusamente empregadas, numa perenne desconsideração as investigações admiraveis e que são conquistas definitivas da sciencia medica.

Em São Paulo, o nosso eminente mestre, professor Moraes Barros, desde que assumiu a cathedra de Gynecologia da Faculdade de Medicina, em 1921, tem procurado divulgar as modernas diretrizes da gynecologia, sendo talvez o primeiro, aqui, a diagnosticar com acerto a metropathia hemorragica. Foi aliás o Prof. Moraes Barros, com justiça e sem favor, o criador da gynecologia paulista. Eis porque aproveitamos a opportunidade para render ao nosso Mestre, o nosso preito da mais sincera admiração e apreço.

ETIO-PATHOGENIA

Scanzoni foi o primeiro especialista que se aventurou, em 1860, a buscar uma explicação para as hemorragias uterinas atypicas. Não foi feliz nas suas concepções, porisso que collocou no myometrio a causa da gynecopathia, attribuindo-a á hypertrophia do tecido conjunctivo, com prejuizo da efficiencia physiologica da musculatura uterina.

Com effeito, sabemos do papel importante que desempenham os feixes musculares da "camada plexiforme" do utero, que Pinard denominou, com muita propriedade, de "ligaduras vivas". Isso se dá em condições normaes. Desde, porem, que uma causa qualquer interfira diminuindo a sua efficiencia funccional, anormalidades menstruaes dahi deverão decorrer. E' precisamente o que se observa, mas então a irregularidade se concretisa em menorragias e hypermenorréas, não se observando perdas sanguineas metrorragicas, pelas razões que adiante daremos. Por ora, lembramos apenas que na phase de repouso do orgão, no intermenstruo, uma depreciação funccional do myometrio não basta para acarretar perdas sanguineas, visto que nessas phases elle é destituido de funcção.

Como vemos, a concepção de Scanzoni, vasada nos conhecimentos da época, se não logrou attingir a verdade, por outro lado teve o grande merito de iniciar a serie de investigações tendentes a a explicar as perdas sanguineas uterinas atypicas. Até então, a physiopathologia genital preoccupava a todos, medicos e pessôas cultas, mas ninguem cogitava de perquirir a causa dos phenomenos, pois que procuravam tão somente desvendar a sua finalidade ou o seu mecanismo.

Fritsch collocou-se ao lado de Scanzoni, mas admittindo uma hyperplasia do tecido conjunctivo.

Essa gynecopathia que prendia as attenções de Scanzoni e cujo scenario symptomatologico se resumia em profusas hemorragias, foi por elle designada de "metrite chronica idiopathica". A denominação é bastante expressiva e de certa forma ampara o grande gynecologista, demonstrando a sinceridade da sua concepção. Metrite chronica idiopathica, porque não encontrava no orgão nem ao menos vestigio daquellas alterações anatomicas que estava acostumado a ver nos uteros de mulheres fallecidas de infecção puerperal.

Scanzoni teve, sem duvida, a sua inspiração sopitada pelos conhecimentos deficientissimos da época e sobretudo por serem muito rudimentares os recursos de investigação ao seu dispôr.

Da sua capacidade falla com eloquencia a observação referida, pois emquanto todos os estudiosos se limitavam a simples observações clinicas, Scanzoni se aventurava a pesquizar as causas. A

adversidade perseguiu-o, pois foi muito posterior o advento da cirurgia, permittindo a extirpação do utero com preservação da vida da doente e proporcionando o estudo de innumeros "uteros hemorragicos". SCANZONI contentara-se com os pouquissimos uteros de mulheres metropathicas fallecidas em consequencia da propria gynecopathia ou de molestia intercorrente. E apezar disso teve uma inspiração genial. O que não avançaria, se contasse com os recursos dos seus successores!

Pouco tempo depois, com o estudo da mucosa uterina, as attenções convergiram para o endometrio como séde da causa das hemorragias atypicas. Atravez do capitulo 1.º já apreciámos a actividade investigadora dos especialistas germanicos. A partir de 1879, CARL RUGE tornou-se o paladino da origem endometrial das hemorragias, tendo encontrado em VEIT um grande collaborador.

Já vimos a classificação das endometrites que RUGE propoz. Entretanto, um facto não podiam RUGE, VEIT, BRENNECKE e outros explicar a persistencia das hemorragias após a curetagem, que removia por completo a presupposta fonte hemorragica. Curetagens repetidas e infructiferas punham em cheque a concepção da corrente que contrariava a hypothese de SCANZONI.

Observava-se, alem d'isso, mercê de curetagens repetidas a curto intervallo, a rapidez com que o endometrio se refazia, com que se recompunham as chamadas fungosidades. E assim RUGE constatou, desapontado, a fragilidade da explicação precipitada que aventou para as hemorragias.

E a hypothese de SCANZONI, que parecia fadada a ser posta á margem, voltou a concorrer com a de RUGE e VEIT. Pareceu então que tudo se conciliaria com a participação do endometrio e do myometrio, simultaneamente, na genese das perdas sanguineas atypicas. A theoria ecletica tardou, mas veiu, creando-se a chamada "metro-endometrite chronica". Teve duração ephemera essa concepção conciliadora, pois que com o proseguimento das investigações surgiu, em 1907, a celebre contribuição da escola de Vienna, a cujas conclusões já aludimos e que deslocava para os ovarios a responsabilidade exclusiva das hemorragias uterinas.

Por outro lado, impressionado com o entre-choque das opiniões, um dos assistentes de Krönig-Pankow decidiu-se a estudar os uteros hemorragicos. E fel-o com felicidade, esclarecendo a gynecopathia, da qual foi o verdadeiro individualisador. Nessas pesquizas em que teve o amparo e o estimulo do grande ASCHOFF, PANKOW esforçou-se por afastar todas as possiveis causas que pudessem de qualquer forma, comprometter as suas investigações.

Foi sobretudo de uma meticulosidade admiravel na selecção dos uteros a estudar. Refugou todos aquelles em que macro ou microscopicamente havia signaes de processo inflammatorio ou de degeneração myomatosa.

Alem desses uteros hemorragicos, PANKOW emprehendeu estudos apurados em uteros absolutamente normaes, rigorosamente

isentos de processo neoplasico ou inflammatorio e extirpados por qualquer outra causa. Assim, poude o então assistente de Krönig cotejar as diversas conclusões, necessidade imprescindivel para obter resultados definitivos.

Os seus estudos visaram o myometrio e particularmente as alterações que poderiam explicar as perdas sanguineas atypicas :

1) alterações da relação em massa entre o tecido conjunctivo e o muscular ;

2) alterações das paredes vasculares ;

3) alterações na estructura e distribuição do tecido elastico na parede uterina.

Ao contrario de Scanzoni e Fritsch, Pankow conseguiu provar "que não havia differenças no tecido conjunctivo dos uteros hemorragicos e não hemorragicos".

Posteriormente a esses estudos de Pankow, Theilhaber e seus alumnos Meyer, Höllinger e Lorenz voltaram a estudar este mesmo ponto da questão, que julgaram vulneravel. Estribados em observações clinicas, chegaram a conclusões bastante aproximadas das de Scanzoni e Fritsch. Achavam, Theilhaber e seus discipulos, que o utero poderia augmentar de peso, de 40 a 50 grs. e até 250 grs., bem como de volume, que poderia aproximar-se de uma cabeça de feto !

Com o proseguimento dos seus estudos, Theilhaber chegou a distinguir varias formas da sua "insufficientia uteri".

A primeira é a "insufficiencia da puberdade", que consubstancia o que elle chamava "hypoplasia uteri muscularis". Esses uteros se mostram em geral com os seus vasos exhuberantemente desenvolvidos, contrastando com um deficiente desenvolvimento da musculatura, que não poderia preencher com eficiencia a sua funcção de obliterar os respectivos vasos. A causa disso residia, na opinião de Theilhaber, n'uma elevação da pressão sanguinea geral, bem como, e principalmente, numa hyperhemia prolongada dos orgãos genitaes.

Entretanto, tal concepção de Theilhaber parece ter sido pura obra de imaginação ou foi de registo exclusivo delle, pois que jamais foi confirmada. Ninguem se permittiu endossar-lhe o conceito.

A' segunda forma Theilhaber chamou de "myodegeneratio uteri". Seria observada nas moças chloroticas, anemicas, ou com molestias consumptivas graves, como a tuberculose, o typho e o rheumatismo articular. Entretanto, é muito mais possivel que collaborem na irregularidade menstrual alterações sanguineas ou perturbações da tonicidade uterina decorrentes do estado de fraqueza que em geral apresentam essas moças. Como a primeira, esta segunda forma é puramente hypothetica, carecendo de fundamento anatomico.

A terceira forma é uma "myofibrosis uteri", que é a mais frequente, diz Theilhaber, e que presagia o proximo apagamento da funcção genital.

As tres ultimas formas afastam-se por completo dos limites das nossas cogitações, pois a 4.ª – adnex unteri — presuppõe processos adhesivos do peritoneo e orgãos genitaes, a 5.ª – insufficientia uteri myomatosus — invade a seára dos neoplasmas e a 6.ª – sub-involutio puerperalis — não merece uma apreciação detalhada.

Na terceira forma é que encontrariam guarida os numerosos casos de "metrite chronica", na qual os elementos musculares soffreriam reducção, com proliferação do tecido conjunctivo não contractil, perturbando a perfeita occlusão vascular e consequente hemorragia.

Theilhaber affirma ter estudado 58 uteros provenientes de mulheres de idade variavel. Observou que o utero infantil é constituido em seus 2/3 por tecido conjunctivo e 1/3 por substancia muscular. Os vasos sanguineos são, nessa idade, delgados e frageis. A' medida que se aproxima a puberdade os vasos se desenvolvem, e o tecido muscular assume um exhuberante desenvolvimento, de modo que quando se installa a menarca o musculo uterino se encontra no apogeo do seu desenvolvimento.

Sobrevindo uma gestação, depois do puerperio o utero continua mais volumoso que antes, porque o tecido comjunctivo neoformado não desapparece como succede com o muscular. De facto, Demange e Gelhardt, citados por Döderlein, observaram que os uteros de mulher multipara pesam 60 a 70 grs. contra 35 a 40 grs. das nulliparas.

Com o advento do climaterio, concluiam Theilhaber e seus discipulos, de novo opera-se uma alteração, pois emquanto os vasos são attingidos de arterite obliterante e o tecido muscular se atrophia, o tecido conjunctivo se hypertrophia. Essa alteração prosegue alem da menopausa de sorte que na senilidade o utero tem novamente a mesma constituição que na infancia, isto é, 2/3 de tecido conjunctivo, 1/3 de tecido muscular e vasos delgados e frageis.

Tendo em vista essas deducções, que lhe foram proporcionadas pelo estudo que fez de 58 uteros, foi que Theilhaber idealisou taes formas de "insufficientia uteri", pura phantasia do seu espirito, e nas quaes, como vimos, procurou systematisar em grupos, affecções geraes e locaes susceptiveis de alterar a constituição normal do utero, aproximando-o da constituição infantil.

Não foi feliz nas suas conjecturas, mas é forçoso reconhecer-lhe o esforço e algum merito nas suas investigações.

Impressionado com os estudos de Theilhaber, Reinicke estudou quatro uteros extirpados por Leopold, por hemorragias climatericas. Nelles encontrou predominio de tecido conjunctivo sobre o muscular, mas o que lhe prendeu a attenção foram as alterações vasculares, que nem eram de natureza propriamente atheromatosa, nem offereciam signaes caracteristicos de endarterite, mas apresentavam espessamento mais ou menos notavel da tunica muscular, proliferação da tunica media e, em geral, tambem da adventicia as quaes Reinicke subordinou antes a alterações athero-

escleroticas, que se observam nessa idade, do que ao factor inflammatorio.

Impressionava sobretudo a todos que se propunham estudar os uteros hemorragicos as variações que observavam na consistencia e no volume do orgão.

A consistencia sobretudo foi objecto de cogitações por parte dos estudiosos. E' assim que SCANZONI admittia que a consistencia se subordinava á evolução dos processos inflammatorios, discernindo então dois estados : no primeiro, o de infiltração, os uteros se mostrariam espessados e amollecidos, emquanto que no segundo, pelo predominio do tecido conjunctivo, seriam endurecidos.

E' excusado dizer que essa idea de SCANZONI caducou pela fragilidade dos seus fundamentos, pois sendo falsa a propria essencia da gynecopathia, não poderiam subsistir os seus corollarios.

PANKOW, que como já disse, foi meticuloso nas suas averiguações, tambem procurou uma explicação para as oscillações constatadas na consistencia dos uteros. Emittiu conceitos, aventou hypotheses, mas tudo não passou de conjecturas com maior ou menor probabilidade de acerto. O assumpto continua sem solução.

A principio pensou PANKOW que a epoca do cyclo catamenial em que era feita a intervenção deveria influenciar a consistencia do utero. Entretanto — elle mesmo constatou — os uteros extirpados em phase catamenial absolutamente egual, com precisão até de dias, mostravam-se de consistencia desegual. Pensou, então, numa degeneração gordurosa dos elementos musculares. Entretanto, não conseguiu o illustre gynecologista evidenciar as presuppostas gotticulas de gordura com os methodos de coloração especificos. Mais feliz parece ter sido UNTERBERGER, que apregoa ter identificado as gotticulas gordurosas. Sem por em duvida a veracidade da affirmação de UNTERBERGER, parece entretanto ter sido uma constatação isolada. Alem disso, UNTERBERGER não teve o necessario cuidado de esclarecer se conseguiu identificação em todos os uteros ou se num unico, pois é bem possivel, dadas as tentativas infructiferas dos demais especialistas, que a degeneração gordurosa por elle identificada tenha sido simples coincidencia, não autorisando, por conseguinte, qualquer relação com a diminuição da consistencia dos uteros hemorragicos.

De nossa parte, nos casos que examinamos jamais a constatamos.

PANKOW, incançavel nas suas pesquizas, vendo a improcedencia da idea de uma degeneração gordurosa do myometrio, ancioso por explicar o amollecimento constatado em alguns uteros hemorragicos, aventou a hypothese de uma infiltração edematosa da musculatura. Foi mais feliz, porisso que era a hypothese mais consentanea á propria pathogenia da affecção. E' ela hoje geralmente admittida e endossada pelos especialistas. Com effeito, o utero hemorragico está sujeito a uma hyperhemia chronica, que fatalmente acarreta uma extase venosa e infiltração edematosa.

E' essa igualmente a opinião de Aschner e tambem a nossa, pelo que pudemos constatar nos nossos casos.

O que está assentado, segundo a autoridade de Bernhard Aschner, é que a estase venosa e a infiltração existem sempre, porem as vezes tão pouco pronunciadas que não são susceptiveis de acarretar augmento de volume e alteração na consistencia do utero. Assim, o augmento de volume do orgão, aliás inconstante, tanto que não tem o menor valor diagnostico, encontraria ahi a sua explicação natural.

O utero metropathico, quando augmentado de volume, tem de ser amollecido. Utero augmentado de volume e endurecido, já descamba para o terreno dos fibromyomas.

Nas grandes multiparas, o especialista precisa estar prevenido, diz Pankow, com as oscillações que se podem observar no volume e na consistencia do utero.

Como se vê, conseguiu elle demonstrar á saciedade a insubsistencia dos fundamentos da doutrina de Scanzoni, que Theilhaber procurou resuscitar. Por outro lado, a contribuição de Hitschmann e Adler, em 1907, recebida com reservas, mas de rapida e segura universalisação, fez caducar a outra corrente que via no endometrio a causa das profusas hemorragias atypicas. Aschoff, que assessorou Pankow nas suas investigações anatomo-pathologicas, de renome mundial, começou por asseverar que a "mucosa uterina poderia ser a origem das hemorragias, mas não a causa".

Desde que não se encontraram no utero alterações que pudessem ser responsabilisadas pelas hemorragias atypicas, as attenções convergiram para o orgão que, desde 1903, consoante os extenuantes estudos de Fraenkel, presidia o processo da menstruação — o ovario.

A ideia original da concepção que collocava nos ovarios a causa das hemorragias uterinas ainda é de Hitschmann e Adler. Pankow soube aproveitar, com talento, a asserção dos dois immortaes pesquizadores viennenses. O seu merito é muito grande, pois, com as pesquizas que realisou, de certa forma contribuiu para que se completasse a celebre theoria de Fraenkel, pendendo para o lado de Reusch, que via no folliculo em maturação um reservatorio da hormone menstruo-excitadora.

Com effeito, reza a doutrina do eminente sabio de Breslau, que Halban procurou demolir : 1) que a ovulação (ruptura follicular) se dá mais ou menos no meio do intervallo ou — o que dá no mesmo — que o corpo luteo resultante só está em actividade na segunda metade do intervallo ; 2) que esse corpo luteo é o agente das modificações premenstruaes da mucosa.

Ora, nos casos de hemorragias atypicas o exame dos ovarios — exame ultra meticuloso — não revelou nunca a presença de corpos luteos, recentes ou em regressão, mas constatou systematicamente a presença de folliculos, em numero variavel, nas suas diversas phases de evolução. No endometrio encontraram-se alterações que

o exame H. P. rotulára como o de uma hyperplasia glandular cystica, consoante veremos mais adiante. Essa hyperplasia nada mais devia ser, interpretaram os estudiosos, que um exagero das alterações que se observam no premenstruo. Era a mesma causa que, agindo persistentemente, acarretava aquellas alterações no endometrio. O raciocinio era logico, mas esbarrava com a doutrina de FRANKEL, amparada por outros investigadores, como SEITZ e WINTZ, que viam no corpo luteo a fonte da hormone que promovia todas as alterações do endometrio.

Não é nosso intuito entrar no estudo da theoria de FRAENKEL, nem mostrar como ella evoluiu e conseguiu corporificar-se em doutrina. Queremos apenas mostrar que, embora sabiamente delineada e ainda melhor justificada pela documentação experimental, essa theoria teve um ponto vulneravel, precisamente aquelle em que attribue exclusivamente ao corpo luteo a fonte da hormone ou das hormones menstruaes. E a etiopathogenia da gynecopathia da qual nos occupamos é uma exhuberante prova da sua deficiencia scientifica.

Senão, vejamos. O corpo luteo entra em regressão 2 ou 3 dias antes do apparecimento do fluxo sanguineo menstrual. O tempo que pode medear entre a postura ovular e o momento em que o corpo luteo pode, macroscopicamente, ser reconhecido como tal é, segundo estudos de diversos autores, no maximo de 72 horas.

Ora, antes da ruptura follicular (e para a formação do corpo luteo é necessaria a dehiscencia follicular) já se observam para o lado da mucosa uterina, alterações bastante apreciaveis, uma actividade intensa dos seus respectivos elementos constitutivos. No momento mesmo em que se rompe o folliculo a hyperplasia da mucosa uterina é facilmente reconhecivel, mesmo macroscopicamente. Com a formação do corpo luteo, proseguem as alterações, já agora intensificando-se os phenomenos de secreção, formando-se a decidua menstrual, absolutamente identica, dizem HITSCHMANN e ADLER, á formação decidual pregravidica, apenas quantitativamente menor.

E' verdade que FRAENKEL, preoccupado em determinar a relação chronologica entre a ovulação e o apparecimento do fluxo catamenial, com a adaptação ao phenomeno da menstruação da lei do corpo luteo, estabelecida a principio em relação á gravidez, principalmente assoberbado com as polemicas que teve que sustentar com HALBAN, se descuidou de apreciar o papel que desempenha o folliculo pela sua hormone, no processo da menstruação. Mas tambem não deixamos de reconhecer que se tivesse o sabio de Breslau averiguado isso, a corporificação da metropathia teria sido facilitada, pois aos seus estudos não haveria de faltar a inspiração, quasi providencial, mas sempre sinceramente revelada em taes emergencias.

Assim, no utero encontram-se alterações exclusivamente da muscosa, consubstanciadas em hyperplasia, isto é, em um exagero daquellas alterações que normalmente se observam no premenstruo,

antes da formação do corpo luteo, mas somente emquanto impera a actividade do folliculo em maturação.

Nos ovarios, são encontrados folliculos em estados diversos de sua evolução.

A subordinação de uma occorrencia á outra, senão por inspiração casual mas pela logica, não deixaria de occorrer aos investigadores, todos elles nomes que se consagraram pelo valor proprio, pela dedicação ao estudo e ás pesquizas.

Entretanto, para maior gloria de PANKOW, faltou-lhe o precioso complemento da theoria de FRAENKEL, que REUSCH, na verdade, contrariando SEITZ e WINTZ, da escola de Erlangen, perfunctoriamente apregoou.

O que não resta duvida é que os estudos de PANKOW sobre a metropathia completaram a theoria hormonal da menstruação, que os estudos admiraveis de ZONDEK esclareceram definitivamente quanto á acção da hormone follicular — a folliculina.

Foi mercê de um raciocinio exhaustivo, de pesquizas extenuantes, que PANKOW conseguiu subordinar em definitivo as perdas sanguineas atypicas aos folliculos que se encontram nos ovarios. Estes, dizia elle, não se rompem e não ha formação de corpo luteo, regredindo sem o phenomeno da dehiscencia. Desorganisado o insondavel phenomeno (que só permitte o amadurecimento de um folliculo por mez), varios folliculos entram em evolução, de sorte que quando um entra em regressão, já outro se encontra apto a tomar-lhe o bastão de mando. Sim, de mando, porque os outros em evolução tambem contribuem com o seu quinhão para a completa manifestação do quadro clinico. Mas, pequeninos, de pequena potencialidade dynamica, teem a sua actividade mascarada pela do seu irmão.

Com um mesmo objectivo, conjugando os seus esforços para o mesmo fim, todos os folliculos, somadas as hormones hemorragiparas, promoviam aquella hyperplasia glandular cystica do endometrio, que as vezes, por estar pronunciada, confere á cavidade uterina um aspecto particular, granuloso, caracteristico aos olhos do observador.

Ás vezes, facto curioso, na cavidade uterina não encontramos uma perfeita harmonia na hyperplasia. Em certos campos a alteração é mais typica que noutros, dando a impressão, talvez real, de que cada região obedece a um dos folliculos, que longe de se irmanarem, actuam isoladamente. Assim, encontramos partes onde as alterações ainda não têm aquelle aspecto caracteristico da metropathia, apparentando-se estudado exclusivamente — á mucosa premenstrual, e podendo induzir a interpretação erronea.

A grande maioria dos folliculos porem presta apoio incondicional ao mais velho, cuja actuação acompanham.

Só excepcionalmente poderia verificar-se uma desarticulação entre elles, que passariam então a actuar isoladamente, mas sempre em perfeita communhão de vistas com os mais velhos.

E' interpretação essa, entretanto, de pura phantasia de imaginação, pois, predominando a acção do folliculo mais evoluido, com a sua formidavel dose de hormone, preponderaria sempre a hyperplasia glandular cystica.

Alem disso a theoria hormonal, por via sanguinea, exclue "a priori" essa possibilidade. Quem sabe se com o progredir das investigações não se virá a reconhecer a sua procedencia.

Outra hypothese, talvez mais sympathica, seria admittir que tudo depende da differença de estructura que se observa na constituição da mucosa em uteros diversos e em diversas regiões de um mesmo utero.

Peça classica de R. Schröder. Nota-se o aspecto granuloso, caracteristico da superficie interna do utero e o volumoso cysto follicular do ovario esquerdo.

Que os folliculos jovens já apresentam hormone, está provado pelos estudos maravilhosos realisados nestes ultimos annos por Bernard Zondek.

Esses estudos, fatigantes para quem os lê, mas dando bem mostra da tempera do notavel pesquizador allemão, provaram que os pequenos folliculos já apresentam a hormone "in statu nascendi", na parede follicular e no liquido follicular, quando a quantidade deste attinge I cc.. Pelos estudos de Zondek ficou apurado que são as cellulas thecaes, da theca interna, que produzem a folliculina. Nos folliculos maduros é possivel uma dissecção minuciosa da sua parede permittindo a exacta distincção das cellulas thecaes e das cellulas granulosas. Aquellas, implantadas, provocaram sempre o cio. Estas, não. Considerando que o folliculo maduro se encontra no apogeu de seu desenvolvimento e, por consequencia, da actividade funccional, é de crer que a camada granulosa não secreta a preciosa hormone.

O corpo luteo é um reservatorio riquissimo de folliculina.

Mas, o que autorisou PANKOW a responsabilisar a persistencia dos folliculos como causa da metropathia foi, alem do raciocinio já exposto, a contra prova, isto é, a cessação das perdas hemorragicas, que dominam o scenario clinico da molestia, seja pela remoção dos folliculos intactos, por puncção, por expressão ou por excisão. Era a prova real, que vinha sagrar de maneira irrefutavel as suas conclusões, compensando-o fartamente das extenuantes averiguações.

Surgiram, posteriormente, estudos de quasi todos os especialistas, porisso que a metropathia hemorragica ovariana é gynecopathia que tem o condão de atrahir as sympathias dos estudiosos. Gira em torno da physiopathologia genital, dá margem á amplas e interessantes divagações.

E' justo, entretanto, salientar os estudos de SCHROEDER, que ultimamente vem empunhando o bastão de commando no estudo dos desvios menstruaes da mulher. SCHRÖDER diz que por metropathia hemorragica ovariana se deve comprehender uma gynecopathia caracterisada pela persistencia nos ovarios, de folliculos que se não rompem, e pela constatação, no endometrio, de uma "hyperplasia glandular cystica".

A causa, como se vê, reside nos ovarios, numa perturbação do processo da ovulação, numa insufficiencia do poder regulador da maturação follicular. Depreciado esse factor, cuja natureza ignoramos, que assegura aquella cadencia mensal de maturação unifollicular e que assegura a sua ruptura, dá-se uma maturação desordenada, involuindo os folliculos antes da sua dehiscencia.

Tendo em vista que a molestia se installa nas duas épocas da vida da mulher em que a funcção menstrual é mais facilmente aggredida, na puberdade (8-9 %) e sobretudo no climaterio (82-84%), ROBERT SCHROEDER distingue uma forma juvenil e uma forma senil da metropathia.

Tal é o mecanismo intrinseco da interessante gynecopathia.

Apurada assim a sua verdadeira essencia, desapparecidas as primitivas explicações, tinham que desapparecer todas aquellas denominações mais ou menos extravagantes com que a haviam baptisado os antigos gynecologistas. A explicação de PANKOW sepultou-as todas !

ASCHOFF que, como já dissemos, trabalhava com FRAENKEL em Freiburg, como assistente do professor KRÖNIG, ao tempo em que se realisaram aquelles luminosos estudos, propoz a denominação de "metropathia chronica hemorragica", que PANKOW acceitou e diffundiu.

A denominação que adoptamos — metropathia hemorragica ovariana — parece-nos mais expressiva, mais significativa, pois synthetisa toda a essencia da gynecopathia.

Acreditamos ter demonstrado sufficientemente que a metropathia hemorragica ovariana é uma molestia que não sahe do ambito genital. Por muito tempo, entretanto, pensou-se que fosse a

consequencia de uma perturbação endocrina geral. O Dr. V. Felix de Queiroz em sua These de doutoramento, estudando a questão, chega á seguinte conclusão, que corrobora a nossa opinião :

"A metropathia hemorragica é, evidentemente, uma molestia que não sahe do ambite ovariano. Resulta de desequilibrio entre as duas hormones antagonicas encarregadas de manter as menstruações segundo a cadencia physiologica. E' o folliculo que não se rompe, que lança ininterruptamente na circulação a sua hormone menstruo-excitadora."

De nossa parte, realisamos investigações que nos autorisam excluir, por completo, na origem da gynecopathia, a influencia de outra glandula endocrina.

A principio tivemos a nossa attenção voltada para a thyreoide, glandula cuja funcção a todos interessava, por ser antagonica da glandula genital.

Na maioria dos nossos casos determinámos o metabolismo basal que, na quasi totalidade, se mostrou normal. Ora, bem sabemos a importancia decisiva do metabolismo basal na apreciação das alterações funccionaes da glandula thyreoide. O seu valor normal exclue o compromettimento da glandula. No Basedow é de rigor, para o lado genital, hypo-oligo-amenorrhéa.

Relação dos casos em que praticámos a prova do metabolismo basal :

Obs. 1 — J. O., 26 annos, solteira, brasileira, branca. — Metabolismo basal : — 3% (tres por cento abaixo do normal).

Obs. 2 — M. B., 37 annos, polaca, casada, branca. — Metabolismo basal : — 4 % (quatro por cento abaixo do normal).

Obs. 3 — L. W., 45 annos, allemã, viuva, branca. — Metabolismo basal : + 2 % (dois por cento acima do normal).

Obs. 4 — A. R., 32 annos, brasileira, casada, branca. — Metabolismo basal : — 6 % (seis por cento abaixo do normal).

Obs. 5 — M. P., 33 annos, brasileira, casada, branca. — Metabolismo basal : + 3 % (tres por cento acima do normal).

Obs. 6 — M. J., 38 annos, brasileira, viuva, preta. — Metabolismo basal : + 8 % (oito por cento acima do normal.)

Obs. 7 — F. L., 49 annos, hespanhola, branca, casada. — Metabolismo basal : — 6 % (seis por cento abaixo do normal).

Obs. 8 — A. G. S., 14 annos, brasileira, solteira, preta. — Metabolismo basal : + 2 % (dois por cento acima do normal).

Obs. 9 — C. D., 38 annos, italiana, casada, branca. — Metabolismo basal : — 3 % (tres por cento abaixo do normal.

Obs. 10 — H. M., 38 annos, italiana, branca, casada. — Metabolismo basal : — 7 % (sete por cento abaixo do normal).

Obs. 11 — C. G. S., 41 annos, brasileira, branca, casada. — Metabolismo basal : — 4 % (quatro por cento abaixo do normal).

Obs. 12 — P. B., 32 annos, brasileira, branca, casada. — Metabolismo basal : — 1 % (um por cento abaixo do normal).

Obs. 13 — M. B., 48 annos, franceza, viuva, branca. — Metabolismo basal : — 2 % (dois por cento abaixo do normal).

Obs. 14 — M. M., 39 annos, portugueza, casada, branca. — Metabolismo basal : + 3 % (tres por cento acima do normal).

Obs. 15 — J. M. L., 46 annos, portugueza, viuva, branca. — Metabolismo basal : — 7 % (sete por cento abaixo do normal).

Obs. 16 — L. O., 40 annos, hespanhola, casada, branca. — Metabolismo basal : — 5,67 % (cinto e sessenta e sete por cento abaixo do normal.

Afastada a thyreoide, apresentava-se a hypophyse, como glandula capaz de presidir ás alterações menstruaes que dominam o scenario symptomatologico da metropathia. E os estudos ultimamente realisados por Zondek, sobre as relações entre o lobo anterior da hypophyse e os orgãos genitaes, exigiam trabalho nesse sentido.

As pesquisas que realisámos, nesse particular, parecem-nos inteiramente originaes.

Zondek conseguiu isolar do lobo anterior da hypophyse duas hormones : "Prolan A" e "Prolan B". O primeiro, Prolan A, produz a maturação follicular, e o segundo, Prolan B, a luteinisação follicular atresica.

Partindo desses admiraveis estudos de Zondek, occorreu-nos averiguar se não seria uma dysfuncção hypophysaria, com hyperproducção do Prolan A a causa da metropathia. Com effeito, uma perturbação da funcção hypophysaria, que preside á actividade ovariana, poderia e deveria reflectir-se no processo menstrual. Havendo um excesso de Prolan A teriamos uma maturação follicular desordenada, com suas consequencias para o lado do processo menstrual, manifestando-se pelo quadro symptomatologico da metropathia.

Consoante a technica recommendada por Zondek para o diagnostico da prenhez, aproveitamos, das nossas doentes, a urina da primeira micção.

A injecção era feita da seguinte maneira, em camondongas femeas infantis, de 6 a 8 grs. de peso, utilisadas após o desmame, com 4 a 5 semanas de idade, tratando-se previamente a urina com tres vezes o seu volume de ether sulfurico :

I	animal	6 x 0,2	1,2 cc.
II	animal	6 x 0,25	1,5 cc.
III	animal	6 x 0,3	1,8 cc.
IV	animal	6 x 0,3	1,8 cc.
V	animal	6 x 0,4	2,4 cc.

Os animaes eram marcados com fuchsina, da seguinte maneira : 1) lista na cabeça ; 2) lista nas costas ; 3) na raiz da cauda ; 4) na pata direita anterior ; 5) na pata esquerda anterior.

As injecções, em numero de 6 para cada animal, eram repetidas da seguinte maneira : no primeiro dia, duas injecções, sendo uma pela manhã e outra á tarde ; no segundo dia, uma pela manhã, outra ao meio dia e outra á tarde ; no terceiro dia, uma pela manhã.

No quinto dia os animaes eram sacrificados e os orgãos genitaes examinados. Não encontramos nunca, quer macroscopicamente, quer microscopicamente, qualquer alteração para o lado dos orgãos genitaes internos, não tendo os animaes entado em cio. Isso prova, com bastante eloquencia e de molde a não deixar duvidas, que na urina não havia Prolan A e B. Prova tambem, muito especialmente, que não havia folliculina, pois, se houvesse, os animaes infantis teriam entrado em cio.

Mas não nos contentámos com isso e, para completar aquellas observações, injectámos ratas castradas, podendo então melhor ajuizar dos nossos resultados, que foram confirmados.

A's nossas conclusões uma objecção poderia ser feita : não se tratava de excesso de folliculina, pois se fosse, esse corpo teria sido encontrado na urina. A' vista disso e no sentido de afastar duvidas, realisámos nova serie de experiencias que, pelo seu caracter positivo e claresa dos resultados, dispensa commentario.

Punccionámos os cystos ovarianos e o liquido obtido foi injectado em ratas castradas, obtendo então o cio, traduzido naturalmente pelas alterações caracteristicas da mucosa vaginal.

Em resumo, n'um mesmo caso, em que a pesquiza do Prolan A e B na urina era negativa e os animaes infantis e os castrados injectados com essa urina, não entraram em cio, aberto o ventre da mulher, retirado o ovario supposto doente, punccionado o cysto ou cystos, o liquido injectado promovia o cio nas ratas castradas.

Não se diga que era uma questão de concentração, pois com uma unica injecção de 0,2 cc. de liquido cystico as ratas castradas entraram em cio.

A unica explicação que o facto comporta, por força da observação e do raciocinio, é que a superproducção de folliculina era inteiramente aproveitada pelo organismo.

Fomos levados a essa interpretação pelo conhecimento dos trabalhos de Zondek relativamente á chamada "amenorrhea polyhormonal", isto é, casos de amenorrhea em que ha excesso de folliculina, que é elliminada pela urina e nesta encontrada.

Ora, assim como o organismo, por motivo ainda não averiguado, deixa de aproveitar a preciosa hormone, que existe até em excesso, e apresenta manifestações da sua falta, imaginámos, o phenomeno inverso pode tambem dar-se, isto é, ter o organismo a sua capacidade de aproveitamento ampliada e, assim, não ser a hormone encontrada na urina, apesar de produzida em excesso.

Halban, o grande gynecologista de Vienna, vem até certo ponto em auxilio da nossa concepção, quando admitte casos antagonicos da metropathia, ou melhor, casos de amenorrhea decorrentes da super-duração de corpos luteos.

Halban tem o amparo de alguns casos, rarissimos, e não bem esclarecidos, de amenorrheas curadas com a extirpação de cystos ovarianos. Halban esqueceu-se, porem, lamentavelmente, de apurar nesses casos se o cysto extirpado era de facto do corpo luteo. Não ha tambem a menor referencia ao resultado do exame histo pathologico do material colhido pela curetagem de prova, o que seria interessante, pelas alterações deciduaes que deveriam existir no caso de haver realmente um corpo luteo activo.

Da nossa parte temos o amparo de investigações experimentaes, poucas é verdade, mas que permittem e autorisam a nossa conclusão.

Tivemos a prova concreta, irrefutavel, do que pensáramos pela pesquiza da folliculina no sangue das metropathicas. Com effeito, como preconisa Zondek para pesquiza da folliculina no sangue, injectámos 3 cc. de sôro sanguineo nas ratas castradas, obtendo em todas ellas o cio. Era a realidade da nossa interpretação que se patenteava e (porque não dizel-o) de modo admiravel. Com effeito, o sôro sanguineo, como o liquido dos cystos folliculares, promovia o cio!

O mesmo não succedia com a urina, porque o organismo aproveitava toda a hormone na producção da gynecopathia.

Não se pode pretender experiencia mais decisiva, mais eloquentemente elucidativa.

As nossas observações:

Obs. 12 — P. B., 32 annos, brasileira, casada, branca.

Material — Ovarios de camondongo inoculado com urina, para pesquiza de hormones hypophysarios e folliculina.

Exame microscopico — Nos cortes vêm-se diversos ovocytos cercados por um manguito mais ou menos espesso de cellulas de aspecto epithelioide, proprias da camada granulosa. Não ha corpusculos luteos, nem pontos hemorragicos. Alguns segmentos da trompa mostram uma mucosa contendo diversas saliencias formadas por cellulas epitheliaes, ricas em protoplasma, dotadas de nucleos vesiculosos. Nenhum dos animaes entrou em cio.

Diagnostico — Ovario em estado precoce de evolução.

Do ovario extirpado, cystico, foram retirados 2cc. de liquido, dos quaes se injectou 0,2 cc. em varios camondongos, que entraram em cio.

O sôro sanguineo injectado tambem despertou o cio.

Obs. 11 — C. G. S., 41 annos, brasileira, casada, branca.

Material — Ovario de camondongo injectado com urina para pesquiza de hormones hypophysarios e folliculina.

Exame microscopico — Os cortes revelam um certo numero de ovulos caracterisados por um desenvolvimento grande da camada granulosa. Nenhum dos animaes injectados entrou em cio.

Diagnostico — Ovario normal, em phase precoce de desenvolvimento.

Com o liquido retirado dos cystos dos ovarios extirpados injectámos varios camondongos. Todos elles entraram em cio.

O sôro sanguineo injectado tambem promoveu o cio.

Obs. 7 — F. L., 49 annos, hespanhola, viuva, branca.

Material — Ovario de camondongo injectado com urina para pesquiza de hormones hypophysarios e folliculina.

Diagnostico — Ovario em estado precoce de desenvolvimento.

Não foram encontrados nos esfregaços vaginaes as alterações peculiares do cio.

O liquido follicular promoveu o cio nos camondongos injectados.

O sôro sanguineo injectado tambem provocou o cio.

Obs. 3 — L. W., 45 annos, allemã, viuva, branca.

Material — Ovario de camondongo injectado com urina para pesquiza de hormones hypophysarios e folliculina.

Diagnostico — Ovario normal, em phase precoce de desenvolvimento. Os animaes não entraram em cio.

O liquido obtido pela puncção do cysto existente no ovario extirpado provocou o cio nos camondongos injectados.

O sôro sanguineo injectado tambem provocou o cio.

Obs. 14 — M. M., 39 annos, portugueza, casada, branca.

Material — Ovario de camondongo injectado com urina para pesquiza de hormones hypophysarios e folliculina.

Diagnostico — Ovario normal, em phase precoce de desenvolvimento. Não se manifestou o cio nos animaes.

Os camondongos injectados com o liquido follicular, dos ovarios extirpados, entraram em cio.

O sôro sanguineo injectado igualmente despertou o cio.

Obs. 13 — M. B., 48 annos, franceza, viuva, branca.

Material — Ovario de camondongo injectado com urina para pesquiza de hormones hypophysarios e folliculina.

Diagnostico — Ovario normal em phase precoce de desenvolvimento. Os animaes não entraram em cio.

Os camondongos injectados com o liquido follicular entraram em cio.

O sôro sanguineo injectado igualmente despertou o cio.

Obs. 15 — J. M. L., 46 annos, brasileira, viuva, branca.

Material — Ovario de camondongo injectado com urina para pesquiza de hormones hypophysarios e folliculina.

Diagnostico — Ovario em pleno desenvolvimento, normal. Os animaes não entraram em cio.

O liquido follicular injectado em camondongos despertou o cio.

O sôro sanguineo, injectado, tambem determinou o cio.

Obs. 8 — A. G. S., 14 annos, brasileira, preta, solteira.

Material — Ovario de camondongo injectado com urina para pesquiza de hormones hypophysarios e folliculina.

Diagnostico — Ovario em estado precoce de desenvolvimento. Os animes não entraram em cio.

O liquido follicular promoveu o cio nos camondongos injectados.

O sôro sanguineo injectado tambem provocou o cio.

As nossas experiencias provaram exhuberantemente que a metropathia nada tem de ver com a hypophyse, mas que a sua causa reside, de facto, numa perturbação do processo da ovulação, na permanencia de folliculos que não se rompem e que involuem sem se romper, sendo immediatamente substituidos por outros em maturação desordenada.

Dizem alguns autores que se trata de uma hypofuncção ovariana, pois se a maturação não se produz é porque a capacidade funccional do orgão está depreciada, faltando-lhe a energia sufficiente para promover a ruptura do folliculo. Não concordamos com essa interpretação. Achamos que se trata de uma dysfuncção ovariana, por entendermos que o que está affectado é o mecanismo, até hoje mysterioso, do processo da ovulação.

Se se tratasse de uma hypofuncção, o orgão deveria achar-se profundamente affectado, não podendo refazer-se com a rapidez observada nos casos de simples expressão dos cystos, com cessação de toda a symptomatologia. Orgão algum, a menos que o ovario faça excepção, se restabelece com tal facilidade.

Entretanto, esse restabelecimento da funcção genital pela simples ruptura do folliculo cystico milita em favor da nossa hypothese de uma dysfuncção, O choque nervoso produzido pela ruptura, choque que se produz, que se observa, pode restabelecer o mecanismo da ovulação até então perturbado.

Porque se installa essa disfuncção ?

Não realisamos investigações nesse sentido e nem nos aventuramos numa hypothese.

ANATOMIA PATHOLOGICA

Poucas mas interessantes considerações comporta a anatomia pathologica da metropathia hemorragica ovariana. Vamos nos demorar particularmente nas alterações do endometrio, porisso que para o lado do ovario as alterações constatadas consistiram apenas na

presença de pequenos cystos, cujo exame hysto-pathologico revelou sempre serem de natureza follicular. Não encontramos nunca um corpo luteo recente ou em involução, constatação essa que coincide com as affirmações da quasi totalidade dos investigadores.

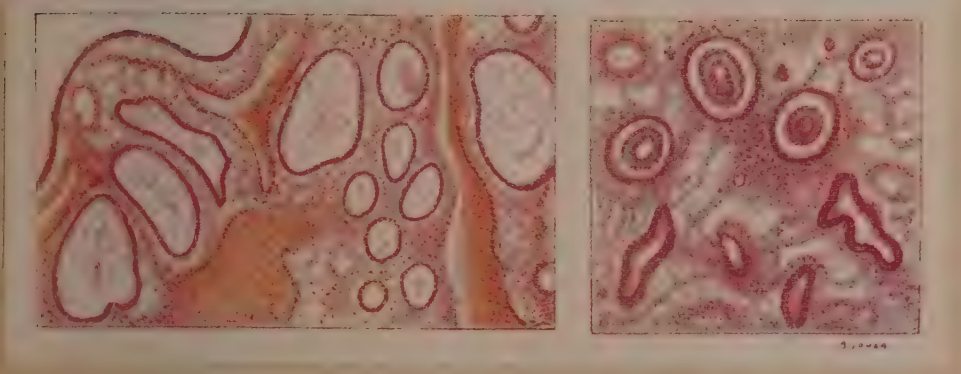
A glandula intersticial ovariana mereceu, igualmente, a nossa attenção, sobretudo depois que ZONDEK esclareceu bem o que se devia entender por glandula intersticial — o conjuncto ou melhor a collecção de folliculos atresicos. Nunca a encontramos exhuberante, detalhe que nos preoccupou sobremaneira, por termos imaginado a possibilidade de ser a sua maior exhuberancia determinada pela excitação exercida pelo folliculo persistente. Ora, tendo ZONDEK provado exhaustivamente que os folliculos atresicos, que constituem a glandula intersticial, são reservatorios de folliculina, era bem possivel que a sua exhuberancia pudesse presidir as alte ações menstruaes.

Nunca vimos glandula intersticial exhuberante, de sorte que caducou a nossa concepção.

Para o lado do utero encontramos sempre uma hyperplasia glandular cystica do endometrio, da camada funccional, bem como, em certos casos, uma hyperplasia da camada basal, isolada ou consorciada com a primeira alteração.

A hyperplasia glandular cystica da camada funccional distingue-se pela dilatação das glandulas, pela sua invaginação e pluriestratificação do epithelio glandular.

Admitte-se que a hyperplasia da camada basal do endometrio, presente em numero apreciavel de casos, constitue a primeira phase evolutiva da endometriosis interna (mucosa-adenomyosis de FRANKL



A' esquerda vemos as glandulas em dilatação cystica; enorme hyperhemia e estroma edematoso. A' direita as glandulas mostram figuras de invaginação com epithelio pluriestratificado; o estroma mostra-se igualmente edematoso.

ou adenomyosis interna de ALBRECHT. E' n'esta endometriosis interna que se nota a invasão mais ou menos intensa do myometrio pela camada basal hyperplasiada, que vae encontrar caminho aberto, graças ás propriedades histoliticas adquiridas pelo tecido cytogeno (J. C. AHUMADA).

Afim de apurar a procedencia da hypothese que aventámos, da existencia, no mesmo utero, de hyperplasia glandular cystica em certos pontos e, em outros, de hyperplasia basal, mostrando o modo diverso de comportar-se do endometrio na metropathia, procedemos a uma pesquiza interessante, infelizmente unica, mas que havemos de continuar.

OBS. 61 — A. M. J., com 35 annos, branca, brasileira, casada, apresentava uma metropathia clinicamente diagnosticada e que o exame H. P. da mucosa confirmou, dando o seguinte resultado :

> Hyperplasia do endometrio — numerosas figuras de invaginação glandular e crescimento invertido. Glandulas cysticas, hemorragias intersticiaes. (Dr. MOACYR AMORIM).

Praticamos a hysterectomia abdominal total. O utero aberto, procedemos ao exame da mucosa retirada da parede anterior e do fundo. No fragmento retirado da parede anterior constatamos uma hyperplasia glandular cystica, emquanto que o exame do fragmento do fundo do orgão revelou uma hyperplasia da camada basal. Este caso, embora unico, é muito expressivo, evidenciando o modo de reagir diverso da mucosa de um mesmo utero. Verificado o facto, resta agora pesquizar sua significação verdadeira, cuja explicação somos os primeiros a ensaiar. Oxalá os nossos estudos sirvam a outrem de estimulo a investigações mais dilatadas e proveitosas.

Porque ração encontramos em certos casos hyperplasia glandular cystica da camada superficial do endometrio e em outros hyperplasia da camada basal ? Porque motivo ainda, n'um mesmo utero, encontramos em certas zonas a primeira modalidade e em outras a segunda modalidade de hyperplasia ?

O problema comporta hypotheses muito provaveis, sujeitas contudo a posterior comprovação :

1) Seria pelo modo diverso de reagir da mucosa uterina diante da mesma excitação ? Sabemos, de facto, que todas as mucosas uterinas não são hystologicamente eguaes e que na mucosa de um mesmo utero se encontram differenças de constituição hystologica.

2) Ou seria pela acção electiva dos varios folliculos em maturação sobre determinadas regiões do endometrio ? Talvez, pois no dominio da pathologia tudo é possivel, embora contrarie essa hypothese o mecanismo hormonal, que se processa por via sanguinea, do processo menstrual. Quand non est, simila.

Em certos cortes conseguimos encontrar frequentes thrombos hyalinos. Signaes de inflammação chronica do endometrio e do myo-

metrio tambem encontramos em alguns casos. Nada desmerece esse facto o valor da observação, depois que HITSCHMANN e ADLER firmaram com força de doutrina a nenhuma interferencia do processo inflammatorio nas perdas sanguineas atypicas. Um processo inflammatorio agudo, sentencia LAHM, pode acarretar perdas sanguineas menorragicas, visto entravar a recomposição normal do endometrio. O processo chronico, entretanto, não tem a menor interferencia.

Alterações para o lado do myometrio, predominancia do tecido conjunctivo sobre o muscular, lesões vasculares graves, processos degenerativos, nunca observámos.

OBS. 12 — P. B., 32 annos, brasileira, casada, branca.

Utero — Hyperplasia glandular cystica do endometrio. Não ha preponderancia do tecido conjunctivo sobre o muscular. Não ha degenerações e nem edema das fibras deste ultimo. Não ha alterações vasculares.

Ovario — Cysto follicular com glandula intersticial formada por cellulas para-luteas (Dr. H. CERRUTI).

OBS. 2 — C. G. S., 41 annos, brasileira, casada, branca.

Utero — Hyperplasia glandular cystica do endometrio. Ha predominancia das fibras musculares sobre as fibras conjunctivas. Não encontramos alterações vasculares. Não ha inflammação chronica, quer do endometrio, quer do myometrio. As fibras musculares e conjunctivas mostram-se bastante afastadas umas das outras, o que pode ser devido a uma infiltração edematosa (Dr. H. CERRUTI).

OBS. 10 — H. M., 38 annos, brasileira, casada, branca.

Utero — Metro-endometrite chronica e hyperplasia do endometrio (hyperplasia glandular basal).

Salpingite chronica.

Ovario — Cystos folliculares, alguns folliculos primordiaes. Não ha glandula intersticial exhuberante (Dr. MOACYR AMORIM).

OBS. 7 — F. L., 49 annos, hespanhola, viuva, branca.

Utero — Hyperplasia glandular cystica do endometrio. Não ha desproporção entre o tecido conjunctivo e o muscular. Não ha signaes de inflammação chronica. Não ha lesões vasculares.

Trompa — normal.

Ovario — Cysto para luteo (Dr. H. CERRUTI).

OBS. 3 — L. W., 45 annos, allemã, viuva, branca.

Utero — Metro-endometrite chronica. Hyperplasia do endometrio com hyperplasia glandular basal.

Trompa — Salpingite chronica.

Ovario — Hyalinisação dos vasos do ovario. Cystos folliculares. Folliculos primordiaes e glandula intersticial são observados. Corpos albicans numerosos (Dr. Moacyr Amorim).

Obs. 14 — M. M., 39 annos, portugueza, casada, branca.

Utero — Hyperplasia glandular cystica do endometrio.
Trompa — Normal.
Ovario — Cystos folliculares (dr. J. R. Meyer).

Obs. 16 — L. O., 40 annos, hespanhola, casada, branca.

Curetagem de prova — Hyperplasia do endometrio (numerosas glandulas em dilatação cystica e figuras de invaginação glandular e crescimento invertido); thrombos hyalinos nos capillares, hemorragias intersticiaes e intraglandulares.

Obs. 2 — M. B., 37 annos, polaca, casada, branca.

Myometrite chronica e hyperplasia do endometrio.

Nota — A hyperplasia glandular é cystica nas varias regiões do endometrio examinadas, abundancia de plasmocytos no endometrio e thrombos hyalinos; hyalinisação dos vasos do myometrio (Dr. Moacyr Amorim).

Como explicar as perdas sanguineas ? Pelas thromboses com consequente infarto e necrose do endometrio, que rompe então o dique ao livre escoamento sanguineo. Alguns dos nossos cortes são eloquentemente elucidativos nesse particular. A explicação não é nossa, mas de Kauffmann. Referendamol-a

SYMPTOMATOLOGIA E DIAGNOSTICO

Todo o scenario symptomatologico da metropathia hemorragica ovariana se resume em perdas sanguineas uterinas atypicas, affectando o typo hyper-proio-poly-menorragico e metrorragico. Com effeito, sem causa justificavel, á qual possa a mulher subordinar a anomalia, a menstruação até então bem cadenciada, absolutamente regular, rigorosamente eumenorrheica, soffre uma alteração profunda. A quantidade augmenta consideravelmente (menorragia), a duração igualmente se prolonga (hypermenorrhea), os intervallos se incurtam (proiomenorrhea), depois se reduzem a ligeiros repousos (polymenorrhea) e por fim persistem indefinidamente as perdas sanguineas, a despeito da suppressão do processo da ovulação, isto é, as perdas sanguineas passam a ter origem no proprio

utero (metrorragia). Já vimos nas considerações que tecemos acerca da anatomia pathologica, qual o mecanismo das hemorragias.

Convem frizar, entretanto, que nos seus prodromos, na primeira phase da gynecopathia, naquella em que a irregularidade menstrual se resume em hyper-proio-poly-menorragia, as perdas sanguineas se subordinam aos ovarios. Nesta primeira phase, já se prenuncia a desordem reinante na actividade ovariana, que finalmente impera, supprimindo o processo da ovulação. O folliculo deixa de se romper, continua pela sua hormone a estimular a proliferação do endometrio, cujo exagero é a hyperplasia pathologica. Mas a hormone follicular, como nas condições normaes, não determina hemorragia, cujo mecanismo é diverso, de exclusiva origem uterina. E' a segunda phase que se instala e que só por si enche todo o scenario clinico da importante gynecopathia.

Não ha dores nem perturbação local outra senão perdas sanguineas continuas.

Essa hemorragia, certo, se reflecte sobre o estado geral da doente e, em alguns casos, o grau de anemia é de tal forma accentuado, que imperiosamente reclama um tratamento geral, antes de qualquer deliberação propriamente gynecologica, que, intempestivamente tomada, poderá ser de consequencias funestas.

Assim, o que leva a doente ao especialista são as profusas hemorragias, que pronunciadamente se vem reflectindo sobre o seu estado geral, e contra as quaes tudo tentou sem o menor resultado.

O exame objectivo nada anormal revela. O exame do ventre é inteiramente negativo. A' inspecção, os orgãos genitaes externos mostram-se normaes ; as mucosas vulvar e vaginal mostram-se mais ou menos descoradas, consoante o grau de anemia.

O toque encontra a vagina em perfeita integridade, bem como o collo do utero, que se mostra com o seu orificio externo fechado. Não raro, entretanto, por effeito da hemorragia, esse orificio externo apresenta-se entreaberto, sendo possivel a introducção do dedo indicador pelo canal cervical até o respectivo orificio interno, que está sempre fechado. O collo pode achar-se amollecido. Os fundos de sacco vaginaes encontram-se inteiramente livres. O utero na sua posição normal, em anteversão-flexão, movel. E como já vimos, pode apresentar-se ou não augmentado de volume, bem como com a sua consistencia augmentada ou diminuida. Em qualquer hypothese, entretanto, a sua superficie é regular, a mobilidade é normal e não ha sensibilidade.

Os annexos se mostram livres. As vezes, porem, consegue-se reconhecer a natureza cystica de um dos ovarios, e taes sejam as condições do caso, poder-se-ha tentar a respectiva expressão.

Não raro, entretanto, o cysto responsavel por tudo rompe-se expontaneamente, passando a occorrencia desapercebida ao especialista menos atilado.E' nesses casos, estamos certos, que a medicação banal instituida, ou uma unica curetagem consegue resolver o caso.

A hysterometria tambem não proporciona informes mais preciosos. Não se sentem irregularidades na superficie da mucosa. A dimensão da cavidade coincide com aquella sentida pelo palpar bimanual.

Como vemos, até este ponto não forneceu o exame qualquer dado mais seguro. Resta o toque intra uterino. Insurgimo-nos contra a insinuação de sua pratica, proposta por J. ADEODATO na sua Emenologia Clinica. O toque intra uterino, reclamando uma previa dilatação cervical sob narcose, medidas de asepcia rigorosa, é uma pequena operação que deve ser proscripta da pratica.

No caso especial da metropathia, como ha um complemento diagnostico imprescindivel, absolutamente necessario em todos os casos — a curetagem de prova — o toque intra uterino poderá ser ensaiado como tempo preliminar da curetagem.

O material colhido pela raspagem é enviado ao laboratorio, aguardando o especialista o resultado para dar o seu veredictum. Se o laboratorio nos informa que se trata de uma hyperplasia glandular cystica, o diagnostico de metropathia se impõe.

Se, entretanto, pela curetagem não se obtiver material, tambem se impõe o diagnostico, pois isso significa que se trata, no caso, de uma hyperplasia da camada basal.

O tempo da hemorragia e o tempo de coagulação devem ser investigados. Na metropathia se mostram normaes.

O tempo de hemorragia ou de sangria se determina pelo methodo de DUKE, que consiste em picar o lobulo da orelha numa profundidade de 3 mm. e observar o tempo em que cessa a hemorragia, absorvendo cada 10 – 15 segundos a gotta sanguinea com papel de filtro. Normal: 1 – 2 minutos.

O tempo de coagulação mede-se com o apparelho de BURKER, no qual, sob condições bem constantes, nota-se o momento em que uma agulha que atravessa cada meio minuto a gotta sanguinea levanta o primeiro filamento de fibrina. Normal: 1 – 5 minutos.

O exame de sangue nenhum esclarecimento proporciona, dando-nos apenas o quadro anemico. Temos a esse respeito estudos particulares que nos valerão no capitulo seguinte. A contagem das plaquetas deverá reservar-se para casos suspeitos de purpura de WERLHOF.

O recurso do laboratorio é inestimavel e acoberta o especialista, como veremos no proximo capitulo, de innumeras surprezas, susceptiveis de lhe comprometterem seriamente a reputação.

Vejamos algumas observações:

OBS. 14 — M. M., 39 annos, portugueza, casada, branca.

Antecedentes hereditarios e pessoas sem importancia para o caso. Soffreu ha dois annos uma curetagem pelas perdas frequentes e abundantes de sangue, sem resultado. Nulligesta. Até quatorze annos passados o seu cylo catamenial obedeceu ao typo eumenorrheico. Dahi para cá tornou-se mais profuso, perdurando por 8 –

10 – 15 – 20 dias, incidindo duas vezes por mez, e de ha dois annos a esta parte perde sangue quasi que diariamente. Apresenta um corrimento amarello, viscoso, sem mau cheiro, sem perturbações urinarias. Pesquiza do gonococco no corrimento foi negativa. Procura hospital pela irregularidade menstrual.

Trata-se de uma mulher do typo inter-sexual-asthenico. Exame do ventre : negativo. O exame dos orgãos genitaes externos nada anormal revela. Collo do utero cylindro conico, orificio externo puntiforme, fechado. Utero em anteversão-flexão, movel ; hysterometria Om,07. Annexos, palpaveis e livres.

Tempo de hemorragia 2 minutos.
Tempo de coagulação 5 minutos.
Pressão arterial mx. 11 – mn. 5.
Metabolismo basal + 3 % (tres por cento acima do normal).
Pesquiza de hormones na urina — negativa.
Material colhido pela curetagem de prova — hyperplasia glandular cystica do endometrio.
Diagnostico — Metropathia hemorragica ovariana.

Obs. 13 — M. B., 48 annos, franceza, viuva, branca.

Antecedentes hereditarios e pessoaes sem importancia. Soffreu uma appendicectomia ha muitos annos. Secundipara. Puerperios bons. Ultimo parto ha 24 annos. Até dois annos atraz tinha os seus catamenios em ordem. Dessa data para cá tornaram-se primeiramente bimensaes, e nestes ultimos mezes teem sobrevindo varias vezes, muito profusos e mais duradouros. No corrimento que apresenta não encontramos gonococcos.

Mulher de typo picnico. Exame do ventre : negativo. Orgãos genitaes externos normaes. Collo do utero, apresenta-se sem qualquer anormalidade. Utero em anteversão-flexão, ligeiramente augmentado de volume e amollecido, movel ; hysterometria Om,07. Annexos, palpaveis e livres.

Tempo de hemorragia 1 minuto.
Tempo de coagulação 5 minutos.
Pressão arterial mx. 15 — mn. 9.
Metabolismo basal — 2 % (dois por cento abaixo do normal).
Pesquiza de hormones na urina — negativa.
Material colhido pela curetagem de prova — hyperplasia glandular cystica do endometrio.
Diagnostico — Metropathia hemorragica ovariana.

Obs. 15 — J. M. L., 46 annos, brasileira, viuva, branca.

Antecedentes hereditarios e pessoaes sem importancia para o caso. Nunca foi operada. Multipara, com os puerperios apureticos, datando o ultimo parto de ha doze annos. Até alguns annos atraz, dois ou tres, as suas menstruações eram bem cadenciadas, sobrevindo todos os mezes e durando tres dias. Depois, tornaram-se muito

mais profusas, durando 8 - 10 - 12 - 15 - 20 - 30 dias, sendo que nos ultimos mezes perde sangue diariamente. Nega corrimento e procura o hospital por causa da irregularidade menstrual.

Typo asthenico-ptotico. O exame do ventre nada anormal revela, bem como a inspecção dos orgãos genitaes externos. Pelo toque sente-se o collo do utero, que se mostra normal. A palpação bimanual revela o utero em boa anteversão-flexão, movel e os annexos livres. Hysterometria 0m,08.

Tempo de hemorragia 2 minutos.
Tempo de coagulação 3 minutos.
Pressão arterial mx. 13 — mn. 7.
Metabolismo vasal — 7 % (sete por cento abaixo do normal).
Pesquiza de hormones na urina — negativa.
Material colhido pela curetagem de prova — a curetagem não forneceu material.
Diagnostico — Metropathia hemorragica ovariana.

Obs. 8 — A. G. S., 14 annos, brasileira, preta, solteira.

Antecedentes hereditarios e pessoaes sem importancia para o caso. Nunca foi operada. Nulligesta. Desde que se installou a menarca, faz um anno, perde sangue continuamente, encontrando-se em grau de profunda anemia. Não apresenta corrimento.

Typo picnico. O exame do ventre foi negativo, bem como a inspecção dos orgãos genitaes externos. Pelo toque rectal, pois que se tratava de uma virgem, sentiu-se o utero em boa posição, movel, e os annexos livres.

Tempo de hemorragia 2 minutos
Tempo de coagulação 4 minutos.
Pressão arterial mx. 10 — mn. 5
Metabolismo basal + 2 % (dois por cento acima do normal).
Diagnostico — Metropathia hemorragica ovariana (forma juvenil de Schröder).

Estes casos são eloquentemente suggestivos e não comportam commentarios quanto ao diagnostico formulado. Temos um caso que bem espelha a forma juvenil de Schroeder.

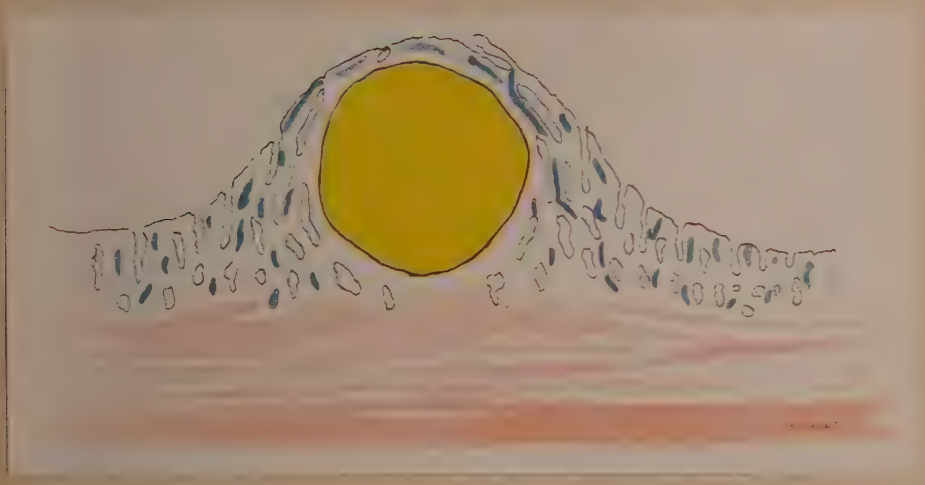
DIAGNOSTICO DIFFERENCIAL

O diagnostico differencial comporta apreciações bastante instructivas. Varias são as gynecopathias que podem apresentar uma symptomatologia até certo ponto assimilavel á da metropathia. Em primeiro lugar temos o fibromyoma do utero, sobretudo o fibromyoma intersticial. Eis porque tivemos o cuidado de recommendar fossem excluidos do grupo das metropathias aquelles uteros que se apresentam augmentados de volume, endurecidos, principalmente

se o exame H. P. evidenciar posteriormente um predominio do tecido conjunctivo sobre o muscular. E' um diagnostico clinico delicado e que reclama certa prudencia do especialista.

A analyse do cyclo menstrual muito auxilia o dignostico, pois no fibromyoma só ha hyper-menorragia. A metrorragia, no fibromyoma intersticial, falla por uma degeneração.

A localisação sub-serosa não se presta em absoluto a confusão. Sobre não affectar o cyclo catamenial, o exame objectivo permitte a sua exacta identificação. O mesmo não succede com a localisação sub-mucosa, em que as difficuldades crescem de modo a desafiar a argucia do especialista. Mas, bem conduzido o exame, sempre é possivel o diagnostico. A hysterometria autorisa senão o seu reco-



Representação eschematica das alterações mucosas e vasculares no fibromyoma sub-mucoso. Vermelho -musculatura; amarello -fibromyoma; azul -vasos; preto -glandulas e epithelio superficial.

nhecimento seguro, pelo menos a suspeita. Sentem-se irregularidades na cavidade e, as vezes, é possivel contornar a sua base de implantação. A hysterosalpingographia é que vem, então, revelal-o de forma a não deixar duvidas. Quando isso não se conseguir, ha ainda o recurso da curetagem de prova, precedida do toque intra uterino, cuja indicação maxima se reduz, por assim dizer, a esses casos. O material colhido pela curetagem e examinado não vae revelar a hyperplasia glandular cystica do endometrio, mas sim mucosa correspondente á phase do cyclo menstrual. Nos casos felizes — nossas investigações proseguem nesse sentido — constatamos na mucosa aquellas alterações que O. Frankl, de Vienna, apregôa existirem no endometrio dos fibromyomas, maxime na localisação

submucosa. As glandulas e os vasos, em vez de realisarem um percurso perpendicular da mucosa ao myometrio, apresentam-se obliquas e longitudinaes, mais ou menos parallelas á mucosa uterina. Alem d'isso, constatam-se signaes de atrophia. Todas essas alterações, comprehende-se, são produzidas por acção mecanica, ahi representada pela compressão tumoral.

Alguns exemplos mostrarão as difficuldades que cercam o diagnostico.

Obs. 62 — A. D., 44 annos, lethan, solteira, branca.

Antecedentes hereditarios e pessoaes sem importancia para o caso. Nunca foi operada. Nulligesta. Cyclo catamenial hyper-proio-poly-menorragico. A pesquiza do gonococco no escasso corrimento leitoso que apresenta foi negativa.

Exame do ventre e dos orgãos genitaes externos, inteiramente negativo. Hymem intacto. Pelo toque rectal encontra-se o utero em boa posição, movel e os annexos livres.

HEMOGRAMMA

M	J	B	S	M	E	L
0 %	0 %	1 %	59 %	7 %	2 %	26 %

Metabolismo basal — 1,92 % (1,92 abaixo do normal).
Pesquiza dos hormones na urina — negativa.
Tempo de hemorragia — 2 minutos.
Tempo de coagulação — 4 minutos.

De posse destes elementos o diagnostico provavel que o caso comportava era o de uma metropathia hemorragica ovariana. A integridade hymenal privou-nos da exploração instrumental e do precioso e imprescindivel recurso da curetagem de prova, que certamente esclareceria o caso. Realisada a intervenção, foi feita a hysterectomia sub-total. Aberto o utero encontrou-se um nodulo de fibroma sub-mucoso.

Este caso é bastante instructivo, pois mostra a necessidade de se exgotarem todos os recursos propedeuticos. Não encontramos o hemogramma com aquella lymphocytose tão frequente nos casos de fibroma.

Obs. 9 — C. D., 38 annos, italiana, casada, branca.

antecedentes hereditarios e pessoaes sem importancia para o caso. Nunca foi operada. Tercipara. Puerperios bons. Ultimo parto em Junho de 1929. Cyclo catamenial eumenorrheico até dois mezes passados, quando se manifestou prolongada metrorragia, que até hoje persiste. Não houve atrazo menstrual anterior. Refere um corrimento que assegura não ter sido contrahido. O exame gynecologico

apenas revelou como anormalidade um pequeno tumor do lado direito, que foi interpretado como sendo uma ovarite cystica.

A primeira pesquiza feita foi a dos hormones na urina, que nos surprehendeu pelo resultado, pois as ratas entraram em cio e nos ovarios encontramos as duas reacções R II (pontos hemorragicos), e R III (corpus luteos atresicos), que Zondek reputa pathognomonicos da prenhez.

A vista disso, o diagnostico se esclareceu. Tratava-se de uma prenhez extra-uterina tubaria direita intacta. Abstivemo-nos de mais investigações e a laporotomia veiu confirmar o diagnostico clinico.

Este caso é instructivo, mesmo porque nos foi enviado por distincto collega, especialista, com o diagnostico de metropathia. Tivemos duvidas, pois a metrorragia prolongada, embora installada sem atrazo menstrual, não é peculiar á metropathia. O nosso diagnostico era de restos ovulares. Protelamos a curetagem de prova e tivemos então o ensejo de constatar o valor da prova de Zondek. Este caso realça as difficuldades diagnosticas, e evidencia como o exame cuidadoso permitte uma exacta apreciação do caso e a elucidação das duvidas.

Obs. 63 — M. B. R., 31 annos, solteira, brasileira, parda.

Antecedentes hereditarios e pessoaes sem qualquer incidente digno de registo. Nunca foi operada. Nulligesta. Cyclo catamenial: ha dois annos que o seu catamenio, até então eumenorrheico, passou a affectar o typo metrorragico. Encontra-se em estado de grande anemia. O exame objectivo nada anormal revelou. A integridade da membrana hymenal impediu o exame completo.

Com o diagnostico de metropathia hemorragica ovariana procedemos a duas transfusões de sangue, afim de minorar a anemia de que era portadora a paciente. Em seguida mandamos praticar a irradiação de ambos os ovarios (dose irritativa). A doente experimentou ligeiras melhoras. Tempos depois voltou ao hospital nas mesmas condições. Decidimos então pela hysterectomia sub-total, preservando os dois ovarios. Aberto o utero encontramos um nodulo de fibroma sub-mucoso.

Este caso comporta e merece algumas apreciações. Em primeiro lugar realça a necessidade de um exame completo, no caso impossibilitado pela virgindade da doente. Fosse possivel o exame instrumental e a consequente curetagem de prova, outra teria sido a nossa conducta inicial. Em segundo lugar evidencia a nenhuma influencia da dose irritativa ovariana nos fibromas submucosos, que, seja dito de passagem, não se prestam á radiotherapia.

Obs. 64 — 45 annos, hespanhola, viuva, branca.

Antecedentes hereditarios e pessoaes sem importancia para o caso. Nunca foi operada. Multipara, com puerperios bons, datando o ultimo parto de 1912. Ha muito tempo que apresenta perdas san-

guineas hyper-poly-menorragicas e metrorragicas. O exame gynecologico é inteiramente negativo.

O exame H. P. do material colhido pela curetagem de prova revelou uma endometrite chronica.

Excluimos então a metropathia e nos inclinamos para a hypothese de um fibroma sub-mucoso, embora não houvesse dado algum que autorisasse firmar tal diagnostico. Praticada a hysterectomia vaginal total e aberto o utero, encontramos no fundo da cavidade um pequeno nodulo fibromatoso sub-mucoso.

O caso contem uma licção. Clinicamente enquadrava-se sem difficuldade no grupo da metropathia. Entretanto, tal diagnostico poude ser de inicio excluido graças ao exame H. P., porque este revelou a ausencia de hyperplasia do endometrio, no material obtido pela curetagem de prova. Sim, porque se a hyperplasia affectasse a camada basal do endometrio, a curetagem praticada não forneceria material.

Ha um recurso de laboratorio que auxilia extraordinariamente o especialista na elucidação dos casos clinicos. E' a contagem especifica dos leucocytos, ainda mal estudada, mas da qual já possuimos uma apreciavel documentação, que constituirá assumpto para opportuna publicação assim esteja desenvolvida a nossa observação. Nos fribromyomas do utero observa-se, em geral, uma lymphocytose, emquanto que na metropathia ha signaes de anemia, sem lymphocytose. Tanto num caso como noutro, não se observa qualquer desvio aproveitavel no hemogramma de Schilling.

Iniciaes	M	J	B	S	M	E	B	L
R. M. . . .	0%	0%	3%	36%	6%	5%	0%	50%
G. F. . . .	0%	0%	0%	45%	5,8%	4,8%	0%	43%
F. S. . . .	0%	0%	3%	26%	7%	6%	0%	58%
P. P. . . .	0%	0%	0%	47%	0%	15%	2,8%	45%
F. A. . . .	0%	0%	4%	36%	6%	5%	1%	48%

Nota-se, neste quadro, a lymphocytose peculiar aos fibromyomas.

Nos casos difficeis o especialista tem o dever de exgottar todos os recursos. O contingente que cada um fornece é sempre apreciavel e, somado aos outros, não raro conduz á exacta formulação do diagnostico clinico.

Não resta duvida que o diagnostico differencial com os fibromyomas é o mais difficil e que maiores cautela exige.

Em linhas geraes, o polypo uterino comporta as mesmas considerações que o fibromyoma sub-mucoso. Aliás, nos polypos a sim-

ples raspagem, não raro fornece, macroscopicamente mesmo, o diagnostico. E quando isso não acontece, o laboratorio sentenciará com segurança.

Na metrorragia pela retenção de restos ovulares ou placentares, temos o atrazo menstrual precedendo as hemorragias ou a informação da doente, que em geral refere a expulsão do embryão ou féto. Não se observa aquella phase de irregularidade menstrual, aquella primeira phase de hyper-proio-poly-menorragia a que aludimos. O quadro hematologico mostra um desvio para a esquerda do hemogramma de SCHILLING nos casos de prenhez, não na sua totalidade, mas na sua grande maioria.

A curetagem soluciona o caso e o exame histopathologico é recurso elucidativo soberano.

Mez da Gravidez	Numero Gl. Brancos	B	E	Mi	Me	NS	S	L	Mo	Fórmas irritativas	Total neutrófil.
(Normal)	6–8.000	1	3	—	—	4	63	25	4	—	67
II	—	0.4	1.7	—	0.7	8.6	56.4	26.5	5.4	0.3	65.7
III	—	0.3	1.4	—	0.8	6.6	56.2	29.9	4.7	0.1	63.6
IV	—	0.4	1.6	—	1.3	10.2	60.1	22.1	3.7	0.6	71.6
V	—	0.2	1.3	—	1.2	11.3	61.6	20.7	3.3	0.4	74.1
VI	—	0.3	2	—	1.1	8.7	63.2	20.7	3.3	0.7	73.
VII	—	0.3	2.4	—	2.6	11.2	53.9	26.7	3.8	0.1	67.7
VIII	—	0.1	2.1	—	1.5	12.5	55.4	22.9	5	0.5	69.4
IX	—	0.3	1.2	—	1.4	11.3	57.9	22.4	5.1	0.4	70.6
X	—	—	1.8	—	1.9	11.4	55.7	24.4	4.7	0.1	69.
Antes do parto .	10.930	0.3	2.2	—	1.2	8.7	53.8	22.9	4.9	0.5	63.7
Durante o parto.	15.635	0.2	0.4	—	2.5	15.0	58.6	18.2	4.5	0.6	76.1

O carcinoma do corpo do utero é outra gynecopathia que, sobre prestar-se á confusão com a metropathia, reclama um exacto diagnostico pela orientação therapeutica diversa, prompta e radical que reclama. Observam-se tambem perdas sanguineas metrorragicas

installadas abruptamente, sem aquella primeira phase já referida. O exame local é inteiramente negativo. São esses casos que mais realçam o valor da curetagem de prova. As massas necroticas que se obtem em nada se parecem com aquellas massas da mucosa hyperplasiada da metropathia. Demais, o laboratorio dirimirá as duvidas que subsistirem.

Poderá haver associação das duas gynecopathias, que tambem a raspagem de prova evidenciará. Excepcionalmente subsistirão duvidas, devendo então o especialista optar pela hypothese que melhor attenda aos sagrados interesses da doente.

Temos um caso altamente instructivo.

Obs. 54 — L. C. M., 30 annos, italiana, casada, branca.

Antecedentes hereditarios e pessoaes sem importancia para o caso. Nulligesta. Cyclo catamenial hyper-poly-menorragico e metrorragico. Nega corrimento. O exame gynecologico não revelou qualquer anormalidade. Hysterometria 0m,08.

Metabolismo basal + 5 % (cinco por cento acima do normal).
Pesquiza de hormones na urina — negativa.
Presão arterial mx. 12 — mn. 7.
Tempo de hemorragia — 2,5 minutos.
Tempo de coagulação — 5 minutos.

Tudo fallava a favor de uma metropathia hemorragica ovariana. O material obtido pela imprescindivel curetagem de prova revelou : hyperplasia glandular cystica do endometrio. Phase precarcinomatosa ? (Dr. H. Cerruti).

A' vista desse diagnostico, quinze dias mais atarde procedemos a nova curetagem, que nos proporcionou o mesmo resultado. Resolvemos então intervir, realisando a hysterectomia abdominal total ; os dois ovarios, que estavam cysticos, foram preservados.

O utero foi entregue para pesquizas anatomo-pathologicas, que excluiram um carcinoma do corpo.

Na retroversão-flexão do utero podemos tambem encontrar perdas sanguineas metrorragicas, nesse caso provocadas pela extase sanguinea no utero, decorrente do acotovellamento dos ligamentos largos. Mas não ha hyperplasia do endometrio, glandular cystica ou da camada basal. A simples correcção do desvio uterino tudo resolve.

Passamos em revista todas aquellas gynecopathias que, por provocarem perdas sanguineas metrorragicas, poderiam prestar-se á confusão com a metropathia obrigando, pois, o especialista ao salutar exercicio do diagnostico differencial. Resta dizer, porem, duas palavras sobre certas entidades pathologicas do dominio da clinica geral, para justificar o porque de não cogitarmos das mesmas como elementos capazes de induzir o engano. Tratando-se das molestias que podem causar perdas sanguineas metrorragicas, não seria permittido pensar em hemophilia, porque desde 1877 que se sabe,

pelos estudos de Lossen, que somente os homens são hemophilicos, não podendo, porem, transmittir a sua hemophilia e que somente as mulheres transmittem a hemophilia, embora muito raramente a apresentem.

Quanto á enfermidade de Werlhof sabemos pelos estudos de E. Frankl (Breslau) que é devida á diminuição das plaquetas (trombopenia), cuja taxa no sangue normal oscilla em torno de 40.000 ; que o tempo de coagulação é quasi sempre normal, a retractibilidade do coagulo falta e o tempo de sangria é prolongado. Alem d'isso ha hemorragias pelas outras mucosas, hemorragias gengivaes e nazaes. Nunca observamos um caso de purpura de Werlhof. E' da observação geral dos que puderam estudar essa molestia, que a mesma não produz metrorragias, mas somente hypermenorragias. No caso descripto pelo dr. Rodolpho Sammartino havia hypermenorrhea e a doente apresentava, nas vesperas do catamenio, petechias nas extremidades e hemorragias nasaes e gengivaes. Ha, portanto, signaes muito positivos, que collocam sem demora o examinador na trilha do diagnostico. Aventada a hypothese basta proceder á contagem das plaquetas, que se reserva, insistimos, para os raros casos suspeitos de molestia de Werlhof.

O tratamento da molestia de Werlhof se faz pela esplenectomia, que Kaznelson realisou com successo, pela primeira vez, em 1917, e pela irradiação dos ossos longos e chatos. George Klemperer cita tres casos, cujas doentes apresentavam grave metrorragia, curados um pela esplenectomia e dois pela irradiação dos ossos longos e chatos.

As perturbações da thyreoide, como já vimos, não interferem na producção da metropathia hemorragica ovariana.

A diabete tambem pode acarretar perdas sanguineas metrorragicas. Mas um simples exame de urina elucida o caso.

Molestias organicas, como a tuberculose pulmonar, cirrhose hepatica, lesões valvulares chronicas do coração, nephrite chronica, especialmente quando associada a uma elevação da pressão sanguinea ou a outras evidentes manifestações de lesão cardio-vascular tambem podem, como as intoxicações chronicas, acarretar perdas sanguineas metrorragicas.

Mas em todos esses casos ha sempre elementos que autorisam a suppor a sua verdadeira causa e em nenhum delles o exame histo pathologico da mucosa uterina curetada revela uma hyperplasia glandular cystica ou deixa de fornecer material para exame, como acontece quando a hyperplasia interessa a camada basal do endometrio.

TRATAMENTO

O tratamento da metropathia hemorragica ovariana deve inspirar-se na sua etiopathogenia. Esclarecido que todo o scenario morbido é consequencia de uma dysfuncção ovariana, na persistencia

dos folliculos que se não rompem, comprehende-se que todos os esforços devem convergir para o restabelecimento da funcção perturbada. E como a experiencia tem mostrado que a simples ruptura follicular, pela nem sempre inoffensiva expressão de SCHROEDER, tudo soluciona, por mecanismo que ainda não está sufficientemente esclarecido, mas que admittimos como de natureza reflexa, o objectivo de todo tratamento deverá ser a ruptura desses mesmos folliculos.

E' nossa opinião que o tratamento medico não proporciona resultados compensadores, salvo o tratamento pelo Prolan. A prescripção de medicamentos hemostaticos não beneficia em nada a paciente. Talvez diminuam a violencia da metrorragia, mas não poderão nunca afastal-a, conhecidos a sua verdadeira origem e os factores que a mantêm.

A medicação opotherapica de glandulas antagonicas á glandula genital, e cuja vanguarda pertence á thyreoide, tambem é arma fallida no tratamento da metropathia. A insulina foi tambem ensaiada, sem resultados. São conhecidos os estudos de ERNST SEHRT e certo não haverá especialista que não a tenha aconselhado. Nada tendo que ver a metropathia com a thyroide, cuja funcção se mantem integra, qualquer medicação só poderá agravar o quadro clinico, pela probabilidade de trazer desordens funccionaes thyreoidianas. Quem tem um certo traquejo da especialidade, deve ter muitas vezes encontrado metropathicas que, sem o menor resultado, vêm fazendo prolongado uso de preparados thyreoidianos.

A adrenalina, que alguns aconselham, entre elles SCHRÖDER, jamais prescrevemos, por não poder proporcionar qualquer resultado. Idem quanto á pituitrina, que poderá ter influencia quanto a quantidade de sangue perdido, mas que jamais poderá influir na causa essencial da metropathia. Podemos dizer, sem rebuços, que os casos tratados e curados com os tratamentos referidos traziam o rotulo de metropathia graças a erro de diagnostico. Evidentemente não se tratava de metropathia, que, em absoluto, não pode ser solucionada por aquelles meios.

Com o PROLAN já não succede o mesmo. De facto, sabemos que o lobo anterior da hypophyse é o dynamo da funcção ovariana, á qual preside, agindo pelo Prolan A. Assim seria possivel, mediante uma maior excitação, acarretar a ruptura dos folliculos com restabelecimento da funcção ovariana. O Prolan é medicamento que appareceu recentemente, não nos tendo chegado ás mãos com tempo sufficiente para experimentação. O Prolan deve proporcionar resultado pelo seguinte facto : como sabemos, o organismo da mulher gravida é inundado pelas hormones hypophysarias, que são encontradas no sangue em elevada concentração. Pois bem, em um caso, tentamos a transfusão de sangue de gestante no 4.° mez, obtendo um brilhante successo.

Obs. 65 — A. M., 31 annos, brasileira, casada, branca.

Fizemos tres transfusões de sangue de, respectivamente, 50cc., 90 cc. e 100 cc.

Que o processo surte effeito não resta a menor duvida, pois temos grande experiencia de um recurso therapeutico até certo ponto semelhante, quando praticamos a irradiação dos ovarios empregando uma dose irritativa. Essa dose, variavel com uma porção de factores, e que só o radio-therapeuta pode ajuizar convenientemente, corresponde em geral a 10 % da H. E. D., vae excitar o desenvolvimento follicular, promover a ruptura daquelles que não proseguiram seu cyclo evolutivo, restabelecendo emfim a funcção ovariana perturbada. As nossas observações são a prova a mais cabal da efficacia desse meio therapeutico :

Obs. 17 — M. P., 15 annos, solteira, brasileira, branca.

Diagnostico — metropathia hemorragica ovariana (forma juvenil de Schroeder).

Tratamento — dose irritativa nos ovarios.

Resultado — curada.

Obs. 18 — B. G., 19 annos, solteira, branca, brasileira.

Diagnostico — metropathia hemorragica ovariana (forma juvenil de Schroeder).

Tratamento — dose irritativa nos ovarios.

Resultado — curada.

Obs. 19 — M. C., 19 annos, solteira, brasileira, branca.

Diagnostico — metropathia hemorragica ovariana (forma juvenil de Schröder).

Tratamento — dose irritativa nos ovarios.

Resultado — curada.

Obs. 20 — A. R. S., 28 annos, brasileira, branca, casada.

Diagnostico — metropathia hemorragica ovariana.

Tratamento — dosse irritativa nos ovarios.

Resultado — curada.

Obs. 8 — A. G. S., 14 annos, brasileira, solteira, preta.

Diagnostico — metropathia hemorragica ovariana (forma juvenil de Schroeder).

Tratamento — dose irritativa nos ovarios.

Resultado — curada.

Obs. 21 — A. R. S., 21 annos, brasileira, solteira branca.

Diagnostico — metropathia hemorragica ovariana (forma juvenil de Schröder).

Tratamento — dose irritativa nos ovarios.

Resultado — curada.

Obs. 22 — A. M., 16 annos, brasileira, casada, branca.
Diagnostico — metropathia hemorragica ovariana (forma juvenil de Schröder).
Tratamento — dose irritativa nos ovarios.
Resultado — curada.

Obs. 23 — Y. C., 14 annos, brasileira, branca, solteira.
Diagnostico — metropathia hemorragica ovariana (forma juvenil de Schröder).
Tratamento — dose irritativa nos ovarios.
Resultado — curada.

Obs. 24 — Y. N., 22 annos, branca, brasileira, solteira.
Diagnostico — metropathia hemorragica ovariana.
Tratamento — dose irritativa nos ovarios.
Resultado — curada.

Esta dose irritativa ovariana é, na nossa opinião, o melhor modo de tratar as metropathias, sobretudo as juvenis. A solução cirurgica em gynecologia vae-se restringindo de forma tão crescente que, em época não remota, será adstricta a numero bem reduzido de gynecopathias. Aliás o criterio abstencionista é o que deve predominar em medicina. Porque abrir o ventre ás mulheres, expol-as a todos os perigos decorrentes de uma palarotomia, quando temos nos raios X um recurso soberano, que supporta confronto vantajoso com a cirurgia no tratamento da metropathia ? Infelizmente ha mulheres que recusam peremptoriamente os raios X, receiando coisas que só mesmo um cerebro doentio poderia phantasiar.

A irradiação da hypophyse, isto é, o estimulo da sua funcção pelos raios X, com consequente maior producção das respectivas hormones, é outro recurso therapeutico de grande futuro e que tentaremos quando a respectiva technica estiver consolidada.

A folliculina é arma que nos não parece poderosa no tratamento da metropathia. Muito pelo contrario, ella só poderia aggravar a molestia, pois estando o organismo com a sua capacidade folliculinica, se me permittem a expressão, enormemente augmentada, a hormone administrada, longe de exercer qualquer acção sobre os ovarios, iria ainda mais intensificar as perdas sanguineas. Não ensaiamos a folliculina por esse motivo e tambem porque o seu preço prohibitivo nos convenceu previamente da sua impraticabilidade.

Com os raios X podemos ainda praticar a castração ovariana unilateral com resultados seguros, se o ovario excluido fôr o doente. Entretanto não possue o especialista elemento algum que o autorise a concluir por este ou aquelle ovario como sede da dysfuncção. E, depois, não serão os dois atacados simultaneamente ? Talvez porisso, pela possibilidade de lesão bi-ovariana, Thaler pratica a resecção ovariana bilateral, como veremos adiante.

A simples natureza cystica de um ovario não indica imperiosamente que seja elle sede exclusiva da desordem funccional. Os folliculos podem não assumir dimensões perceptiveis aos dedos do examinador. Dahi o perigo da fallencia do tratamento. Em um caso, cujo ovario direito se mostrava cystico, praticamos a castração radiologica definitiva, direita, com absoluto successo.

Obs. 25 — G. G. M., 29 annos, casada, brasileira, branca.

Diagnostico — metropathia hemorragica ovariana.

Tratamento — castração radiologica direita, definitiva.

Resultado — as menstruações se regularisaram e dois annos depois a doente deu á luz um feto a termo, normal. Não poderia ter sido mais brilhante o resultado. Entretanto, julgamos arrojada a deliberação, tanto assim que a praticamos uma unica vez.

O mesmo não succede quando o ventre se encontra aberto, com os ovarios expostos á observação directa. Ahi então as possibilidades de acertar crescem, são quasi seguras. Mas apezar disso somos adeptos de Thaler. Assim, pois, a nosso ver, a castração radiologica unilateral deve ser proscripta do arsenal therapeutico da metropathia.

Com os raios X podemos praticar a castração temporaria bilateral, que é um recurso therapeutico que vae invadindo o campo de outras gynecopathias. Pela castração temporaria, por 3 – 4 – 5 – 6 mezes, vamos destruir aquelles folliculos que estão lesados. Por algum tempo a mulher deixa de ter as suas menstruações, o que é até benefico, pois anemiada, como em geral succede, a expoliação sanguinea mensal só poderá ser-lhe prejudicial. Com a castração temporaria radiologica haverá tempo para restabelecer-se, indemnizar-se das perdas soffridas, de modo que quando a funcção menstrual se restabelecer, tambem a mulher se encontrará em outras condições geraes.

Obs. 26 — C. H., 42 annos, allemã, branca, casada.

Diagnostico — metropathia hemorragica ovariana.

Tratamento — castração radiologica temporaria.

Resultado — a amenorrhea se prolongou por espaço de quatro mezes, restabelecendo-se depois a menstruação com a normal cadencia physiologica.

Obs. 27 — M. C., 31 annos, brasileira, branca, casada.

Diagnostico — metropathia hemorragica ovariana.

Tratamento — castração radiologica temporaria.

Resultado — a amenorrhea se prolongou por espaço de sete mezes, restabelecendo-se depois a menstruação com o caracter eumenorrheico.

Obs. 28 — L. V. S., 35 annos, italiana, branca, casada.

Diagnostico — metropathia hemorragica ovariana.

Tratamento — castração radiologica temporaria.

Resultado — após oito mezes de amenorrhea restabeleceu-se o cyclo catamenial com o caracter eumenorrheico.

Ha um perigo, que constitue verdadeiro espantalho, e que tem entravado a pratica da castração temporaria radiologica. E' a possibilidade de produzir precisamente aquillo que se deseja evitar, que é a castração definitiva. Com effeito, os raios X podem proporcionar esse accidente. O que, entretanto, com mais frequencia succede é uma amenorrhea de duração maior do que o prazo prefixado. Entretanto, sentencia FRAENKEL, escoado o prazo amenorrheico e não reapparecendo o fluxo catamenial, temos na dose irritativa ovariana um recurso soberano para precipital-o. FRAENKEL vae alem, dizendo que em qualquer época, mesmo durante a phase amenorrheica, poderemos, pela dose irritativa (reizdose) interromper a phase de repouso menstrual.

Felizmente nunca tivemos necessidade de apreciar a procedencia da asserção de FRAENKEL. Houve em dois casos nossos, os dois ultimos, um atrazo na reapparição da menstruação. No primeiro a amenorrhea se prolongou exactamente até o prazo estipulado.

Assim, a castração temporaria radiologica é um recurso precioso para o gynecologista. E o seu valor subirá de cotação quando as condições de dosagem estiverem matematicamente seguras.

Taes são as applicações dos raios X nos casos de metropathia juvenil e naquelles manifestados em mulheres nas quaes, pela sua idade, houver imperiosa necessidade de preservar a funcção menstrual.

De uma maneira geral, estipula-se a idade de 40 annos como limite. Abaixo dessa idade a castração, radiologica ou cirurgica, consubstancia um attentado therapeutico, um verdadeiro crime de "lesa-sciencia". Acima dos 40 annos, já se pode praticar sem grandes receios a castração. Não se enxergue nessa idade um limite absoluto, pois a relatividade deve sempre nortear as nossas deliberações, ou pelo menos entrar nas nossas apreciações.

Somos dos que se batem pela preservação da funcção ovariana. Somos contra a castração. Achamos que mais vale submetter a mulher á laparotomia, para preservar-lhe os ovarios, do que castral-a radiologicamente. Assim propendemos para a hysterectomia subtotal de preferencia á castração radiologica. Entretanto, seja dito de passagem, não temos preferencia pela hysterectomia, como se verá.

Mas ha doentes que recusam a intervenção ou doentes cujas condições geraes não a permittem. A sua idade admitte a castração. Então, praticamol-a.

OBS. 29 — A. N., 48 annos, brasileira, casada, branca.

Diagnostico — metropathia hemorragica ovariana.

Tratamento — castração raiologica definitiva.

Resultado — curada.

Obs. 30 — I. G., 45 annos, brasileira, casada, branca.
Diagnostico — metropathia hemorragica ovariana.
Tratamento — castração radiologica definitiva.
Resultado — curada.

Obs. 31 — D. D., 50 annos, solteira, brasileira, branca.
Diagnostico — metropathia hemorragica ovariana.
Tratamento — castração radiologica definitiva.
Resultado — curada.

Obs. 32 — M. P. C., 50 annos, brasileira, branca, sasada.
Diagnostico — metropathia hemorragica ovariana.
Tratamento — castração radiologica definitiva.
Resultado — curada.

Obs. 33 — A. P. F., 49 annos, brasileira, casada, branca.
Diagnostico — metropathia hemorragica ovariana.
Tratamento — castração radiologica definitiva.
Resultado — curada.

Obs. 34 — M. P., 37 annos, brasileira, casada, branca.
Diagnostico — metropathia hemorragica ovariana.
Tratmento — castração radiologica definitiva.
Resultado — curada.
Nota — Esta doente recusou a intervenção.

Obs. 35 — V. P. O., 47 annos, casada, brasileira, branca.
Diagnostico — metropathia hemorragica ovariana.
Tratamento — castração radiologica definitiva.
Resultado — curada.

Obs. 36 — C. S., 50 annos, italiana, casada, branca.
Diagnostico — metropathia hemorragica ovariana.
Tratamento — castração radiologica definitiva.
Resultado — curada.

Obs. 37 — E. S., 38 annos, allemã, casada, branca.
Diagnostico — metropathia hemorragica ovariana.
Tratamento — castração radiologica definitiva.
Resultado — curada.
Nota — esta doente recusou a intervenção.

Obs. 38 — L. F., 47 annos, allemã, branca, casada.
Diagnostico — metropathia hemorragica ovariana.
Tratamento — castração radiologica definitiva.
Resultado — curada.

Obs. 39 — P. K., 42 annos, allemã, branca, casada.
Diagnostico — metropathia hemorragica ovariana.
Tratamento — castração radiologica definitiva.
Resultado — curada.

Obs. 40 — L. B. R., 49 annos, brasileira, casada, branca.
Diagnostico — metropathia hemorragica ovariana.
Tratamento — castração radiologica definitiva.
Resultado — curada.

Obs. 41 — A. F. S., 52 annos, casada, brasileira, branca.
Diagnostico — metropathia hemorragica ovariana.
Tratamento — castração radiologica definitiva.
Resultado — curada.

Obs. 42 — M. R., 52 annos, casada, brasileira, branca.
Diagnostico — metropathia hemorragica ovariana.
Tratamento — castração radiologica definitiva.
Resultado — curada.

Obs. 43 — D. I., 45 annos, italiana, casada, branca.
Diagnostico — metropathia hemorragica ovariana.
Tratamento — castração radiologica definitiva.
Resultado — curada.

Obs. 44 — M. R., 44 annos, allemã, branca, casada.
Diagnostico — metropathia hemorragica ovariana.
Tratamento — castração radiologica definitiva.
Resultado — curada.

Essa castração radiologica definitiva é sempre soberana em seus resultados. Mas, não esqueçamos as perturbações que pode acarretar.

Recasens acha que ella suspende o processo da ovulação, por consequencia a reproducção, mas não interfere na secreção interna ovariana, da glandula intersticial, que até se mostra mais exhuberante, visto intensificar-se o processo da atresia follicular. Recasens chama-a de Agermia e não admitte a producção de perturbações de carencia.

Objectam os partidarios da castração radiologica que os ovarios privados do utero, quando se pratica a hysterectomia, estão fadados a uma atrophia certa. Não negamos que isso aconteça, pois não desconhecemos as intimas relações que existem entre os ovarios e o utero. Mas a atrophia é lenta, dando tempo ao organismo de acomodar-se á suppressão da sua funcção, o que não succede com a castração cirurgica, em que o organismo se vê subitamente expoliado de uma das suas mais preciosas glandulas endocrinas. O dese-

quilibrio é fatal, de intensidade variavel é verdade, mas sempre desagradavel para a mulher.

A radiumtherapia nunca a empregamos. Somos de opinião que o radium, no caso de metropathia, deve reservar-se para aquellas mulheres obesas, cujas condições tornam inexequivel a operação e contra indicam a radiotherapia. O radium age destruindo a mucosa, e, em casos raros, sobre os ovarios. O utero, sem mucosa, é um orgão incapaz de preencher as suas funcções. Com o radium se pratica uma verdadeira "hysterectomia" com todos os seus inconvenientes. A radiumtherapia exige, pois, para a sua pratica, porisso que precisa ser collocado na cavidade uterina, uma pequena operação. Não raro, pelos accidentes que proporciona — dores e febre — exige a suspensão do seu emprego.

Entretanto, tem a sua indicação, até preciosa. Nunca o empregamos, mais porque não dispunhamos do precioso metal, pois tivemos um caso em que certamente delle nos utilisariamos.

Não raro o especialista se vê na contingencia de appelar para a solução cirurgica, ou pelos motivos que já enumerámos ou porque a doente tem necessidade imperiosa da intervenção para remover males que são da alçada exclusiva da cirurgia.

A curetagem não constitue recurso cirurgico ; não raro, entretanto, a curetagem soluciona um caso de metropathia. Referimos á curetagem bem feita, consoante os bons preceitos dares pectiva technica, pois uma raspagem exagerada, removendo todo oendometrio, resolve qualquer caso de metropathia. Sim, porque o utero privado da sua mucosa deixa de ser o orgão da funcção nobre que todos lhe reconhecemos, para constituir uma formação antes prejudicial que util.

Os ovarios em casos taes, estão fadados á mesma sorte que quando se pratica a hysterectomia, isto é, soffrem a chamada "atrophia por inactividade".

Os casos felizes com a pratica da curetagem poderiam ser explicados, no nosso entender, de duas maneiras diversas : ou a curetagem promove, por via reflexa, a ruptura do folliculo, restabelecendo-se o processo da ovulação, o que é bastante crivel pelas relações existentes entre o utero e os ovarios, ou as manobras que se reclamam na sua pratica determinam a mesma feliz ocorrencia. Não exclue ainda a possibilidade da ruptura follicular no decorrer do exame gynecologico e que passa desapercebido ao especialista.

Tivemos dois casos que se curaram com a simples curetagem de prova que foi tambem, por conseguinte, therapeutica.

Obs. 45 — R. S. S., 34 annos, brasileira, viuva, branca.

Diagnostico — metropathia hemorragica ovariana.

O tratamento consistiu na simples curetagem de prova, visto como após a sua pratica, cessando o escoamento sanguineo, resolvemos aguardar os acontecimentos. Fomos felizes, pois o cyclo catamenial normalisou-se.

Obs. 46 — C. S., 42 annos italiana, branca, casada.
Diagnostico — metropathia hemorragica ovariana.

Como no caso anterior, tudo se resolveu com a curetagem de prova.

Resalta das nossas apreciações que quando se decide pelo tratamento cirurgico está sub-entendida a laparotomia que deve ser a transversa de Pfannenstiel.

O cirurgião tem varias operações a considerar com attenção para só praticar aquella que melhor concilie os interesses da doente e da sua reputação.

A simples ovariectomia unilateral não se deve praticar, pelas mesmas razões já amplamente ventiladas quando abordámos a castração radiologica unilateral. E' operação de excepção.

Obs. 46 — H. S. V., 29 annos, brasileira, casada, parda.
Diagnostico — metropathia hemorragica ovariana.
Tratamento — ovariectomia direita.

Neste caso as condições eram taes, que a ovariectomia foi o unico recurso. Mulher com panniculo adiposo extraordinariamente desenvolvido, já laparotomisada por gynecopathia, com 29 annos de idade, a solução cirurgica se impunha. A ovariectomia direita, praticada com grandes difficuldades, solucionou o caso. Restabeleceu-se por completo.

A hysterectomia sub-total se reserva para aquelles casos de mulheres que já tenham transposto a idade de 40 annos, e nas quaes a conservação da funcção ovariana é facto de grande relevo. Os ovarios privados do utero estão fadados a uma atrophia lenta mas progressiva, a "atrophia por inactividade", como já disse. Haverá tempo do organismo acomodar-se á sua falta, não se resentindo tanto quanto com a castração radiologica bilateral definitiva, em que a suppressão é "ex-abrupto".

Obs. 7 — F. L., 49 annos, hespanhola, viuva, branca.
Diagnostico — metropathia hemorragica ovariana.
Tratamento — hysterectomia sub-total mais ovariectomia esquerda.
Resultado — curada.

Obs. 60 — L. O., 39 annos, brasileira, casada, branca.
Diagnostico — metropathia hemorragica ovariana.
Tratamento — hysterectomia sub-total.
Resultado — curada.

Obs. 59 — E. P., 41 annos, lithuana, casada, branca.
Diagnostico — metropathia hemorragica ovariana.
Tratamento — hysterectomia sub-total.
Resultado — curada.

Obs. 58 — A. N., 46 annos, brasileira, casada, branca.
Diagnostico — metropathia hemorragica ovariana.
Tratamento — hysterectomia sub-total mais ovariectomia esquerda.
Resultado — curada.

Obs. 52 — P. G., 41 annos, portugueza, branca, casada.
Diagnostico — metropathia hemorragica ovariana.
Tratamento — hysterectomia sub-total mais ovariectomia direita.
Resultado — curada.

Obs. 11 — C. G. S., 41 annos, brasileira, casada, branca.
Diagnostico — metropathia hemorragica ovariana.
Tratamento — hysterectomia sub-total mais ovariectomia esquerda.
Resultado — curada.

Obs. 50 — M. L. J., 36 annos, casada, brasileira, branca.
Diagnostico — metropathia hemorragica ovariana.
Tratamento — hysterectomia sub-total.
Resultado — curada.

Obs. 49 — H. T., 34 annos, brasileira, casada, branca.
Diagnostico — metropathia hemorragica ovariana.
Tratamento — hysterectomia sub-total.
Resultado — curada.

Obs. 26 — C. H., 43 annos, allemã, casada, branca.
Diagnostico — metropathia hemorragica ovariana.
Tratamento — hysterectomia sub-total mais ovariectomia direita.
Resultado — curada.

Obs. 14 — M. M., 39 annos, portugueza, branca, casada.
Diagnostico — metropathia hemorragica ovariana.
Tratamento — hysterectomia sob-total mais ovariectomia direita.
Resultado — curada.

Obs. 2 — M. B., 37 annos, polaca, casada, branca.
Diagnostico — metropathia hemorragica ovariana.
Tratamento — hysterectomia sub-total.
Resultado — curada.

Obs. 3 — L. W., 45 annos, allemã, casada, branca.
Diagnostico — metropathia hemorragica ovariana.

Tratamento — hysterectomia sub-total mais ovariectomia direita.
Resultado — curada.

Em todos os casos a extirpação do ovario presupposto doente era feita para estudo das respectivas alterações.

Ha quem preconise a hysterectomia total sempre que se decida pela extirpação do utero. Dizem que assim se opera ao mesmo tempo o tratamento prophylactico do carcinoma do collo do utero.

Com Karl Franz, o gynecologista maximo de todos os tempos, que pontificou na Charité de Berlin, impressionando indelevelmente a todos pelo apuro de sua technica, somos contrarios a essa pratica systematica. Acha, e com elle tantos outros, que o collo do utero assegura a conformação vaginal, o que tem significativa importancia.

Alem disso a hysterectomia total é operação mais grave, mais cheia de accidentes, mais demorada, de execução technica mais difficil, que a hysterectomia sub-total.

Reservamos a hysterectomia total para aquelles casos em que o collo utero se mostra deformado, em que existe uma cervicite chronica.

Obs. 15 — J. M. L., 46 annos, portugueza, viuva, branca.
Diagnostico — metropathia hemorragica ovariana.
Tratamento — hysterectomia abdominal total.
Resultado — curada.

Obs. 48 — A. P., 46 annos, portugueza, casada branca.
Diagnostico — metropathia hemorragica ovariana.
Tratamento — hysterectomia abdominal total.
Resultado — curada.

A hysterectomia vaginal é operação menos grave, menos chocante sobretudo que a abdominal, que de preferencia se deve pratica quando se decide pela hysterectomia total, desde que as condições do caso sejam favoraveis.

Obs. 53 — M. T. L., 46 annos, brasileira, casada, branca.
Diagnostico — metropathia hemorragica ovariana.
Tratamento — hysterectomia vaginal total.
Resultado — curada.

Obs. 51 — A. M. R., 38 annos, brasileira, casada, branca.
Diagnostico — metropathia hemorragica ovariana.
Tratamento — hysterectomia vaginal total.
Resultado — curada.

Muito propositadamente deixamos para o fim as considerações sobre a hysterectomia fundica de Beuttner, que é largamente praticada.

A operação de BEUTTNER simplesmente, não pode remover na gynecopathia, o seu principal symptoma — a metrorragia. Poderá influenciar a sua intensidade, reduzindo as perdas sanguineas. Mas a doente quer restabelecer-se e não melhorar. Com effeito, na hysterectomia fundica fica a mucosa uterina e permanecem os ovarios com a sua funcção desequilibrada. Portanto, as condições ideaes para a metropathia. Logo é preciso qualquer coisa mais alem da hysterectomia fundica, é preciso restabelecer o equilibrio da funcção ovariana. Foi THALER quem propoz a resecção bilateral dos ovarios pela segurança que confere na remoção da doença. A ovariectomia unilateral, embora sob as vistas do cirurgião, está fadada a fracasso. Pode ser removido precisamente o ovario são, ficando o doente. A resecção bilateral de THALER é mais segura.

A simples puncção dos ovarios tambem não é solução que mereça fé, pois são punccionados somente os folliculos mais evoluidos, ficando os menores e com elles o segredo da dysfuncção ovariana. E' verdade que por via nervosa, reflexa, como se observa com a simples expressão de SCHRÖDER pode-se operar a cura. Mas é problematica e quando o cirurgião abre o ventre tem o dever de agir seguramente e não recorrendo a solução duvidosa.

Parece-nos, pois, que a hysterectomia fundica de BEUTTNER, com a resecção bilateral dos ovarios de THALER, é a operação ideal, aquella que restabelece o equilibrio da funcção ovariana, preservando-a, e que é segura nos seus resultados, mantendo o fluxo sanguineo catamenial com a sua normal cadencia physiologica.

OBS. 12 — P. B., 32 annos, brasileira, casada, branca.

Diagnostico — metropathia hemorragica ovariana.

Tratamento — hysterectomia fundica (BEUTTNER) mais resecção dos ovarios (THALER).

Resultado — regularisou-se o cyclo catamenial.

OBS. 57 — L. C., 36 annos, italiana, casada, branca.

Diagnostico — metropathia hemorragica ovariana.

Tratamento — hysterectomia fundica (BEUTTNER) mais resecção dos ovarios (THALER).

Resultado — regularizou-se o cyclo menstrual.

OBS. A. R., 32 annos, brasileira, casada, branca.

Diagnostico — metropathia hemorragica ovariana.

Tratamento — hysterectomia fundica (BEUTTNER) mais resecção dos ovarios (THALER).

Resultado — regularisou-se o cyclo catamenial.

OBS. 5 — M. P., 33 annos, brasileira, casada, branca.

Diagnostico — metropathia hemorragica ovariana.

Tratamento — hysterectomia fundica (Beuttner) mais resecção dos ovarios (Thaler).
Resultado — curada.

Obs. 6 — M. J., 35 annos, brasileira, casada, branca.
Diagnostico — metropathia hemorragica ovariana.
Tratamento — hysterectomia fundica (Beutthner) mais resecção dos ovarios (Thaler).
Resultado — curada.

Obs. 56 — H. V., 37 annos, brasileira, casada, branca.
Diagnostico — metropathia hemorragica ovariana.
Tratamento — hysterectomia fundica (Beuttner) mais resecção dos ovarios (Thaler).
Resultado — curada.

Temos uma observação que testemunha com eloquencia as nossas apreciações, evidenciando a necessidade imprescindivel de visar os ovarios no tratamento da metropathia. Se a dysfuncção ovariana persistir, havendo restos de endometrio, a metrorragia será entretida, com grande desdouro para a reputação do especialista.

Obs. 55 — P. B., 30 annos, portugueza, branca, casada.
Diagnostico — metropathia hemorragica ovariana.

O caso é sobremaneira interessante pois a doente informava já ter soffrido duas curetagens, reclamadas pelas perdas sanguineas. Praticamos a hysterectomia sub-total, respeitando ambos os ovarios. Pois bem, a doente continuou a perder sangue escasso, mas de forma continua. Naturalmente ficaram restos de mucosa uterina, que, estimulados pelos ovarios, mantiveram a metrorragia. Diante disso decidimos pela extirpação do coto uterino, por via vaginal, que solucionou definitivamente o caso. O coto uterino submettido a exame histo pathologico não apresentava degeneração maligna.

E' possivel que pudessemos obter a cura mercê da remoção da mucosa remanescente por meio de uma curetagem. O insuccesso da primeira intervenção forçou-nos a uma deliberação mais radical.

A irradiação do baço que Stephan preconisava, que teve a sua phase por assim dizer aurea, no combate ás hemorragias, é refutada por alguns. Com effeito, irradiando-se o baço não se criam condições que favoreçam a coagulação do sangue, muito pelo contrario, o que se faz é estimular o systema reticulo endothelial esplenico, que, consoante as experiencias admiraveis de Bedson, tem funcção thrombocitolytica. Bloqueando-se esse systema mediante o trypanblau, promove-se um augmento das plaquetas. Esses estudos explicam a esplenectomia que alguns aconselham, como já dissemos, para a cura da molestia de Werlhof. E' por essa razão que nos abstivemos

da irradiação do baço, mesmo subsidiariamente, no tratamento da metropathia.

Taes são os meios commumente empregados para o tratamento da metropathia hemorragica ovariana.

Os resultados que proporcionam são bastante satisfactorios, devendo entretanto o especialista analysar criteriosamente o caso para sentenciar com segurança sobre o tratamento que mais consulte aos interesses da doente.

Assim procedendo, terá sempre tranquilla a consciencia e garantida a sua reputação profissional.

CONCLUSÕES

A metropathia hemorragica ovariana é uma molestia que não sahe do ambito ovariano, e é devida á persistencia de um ou varios folliculos que se não rompem, para darem lugar á formação do corpo luteo, e que lançam na circulação o hormonio follicular — a folliculina — de que são reservatorio.

No utero a mucosa apresenta alterações que revestem o tùpo da hyperplasia glandular cystica da camada superficial do endometrico ou da hyperplasia da camada basal.

O tratamento é variadissimo, devendo o especialista, em cada caso, inspirar-se nas respectivas condições, para só então decidir pela therapeutica que mais attenda aos interesses da doente.

ZUSAMMENFASSUNG

Die metropathia hemorragica ovariana ist eine Erkrankung, welche immer ihren sitz im Ovarium hat, und Sie wird dadurch hervorgerufen, dass ein oder mehrere Follikel nicht platzen, um zur Bildung des corpus luteum zu führen. Das in ihnen angesammelte Follikelhormonen — Folliculina — in den Blutkreislauf.

Die Uterusschleimhaut erleidet Veränderungen, die den Typ der hyperplasia glandular cystisch der oberflächlichen Schicht der Mucosa oder der hyperplasia basal darstellen.

Die Behandlung ist sehr verschieden, der Specialist muss sich den verschieden verhältnissen anpassen, die jeweits dem Interesse der Kranken entsprechen.

BIBLIOGRAPHIA

B. Aschner — *Die Blutdrüsenerkrankungen des Weibes* – 1918 – pag. 64.

B. Aschner — *Die Konstitution der Frau* – 1924 – pag. 517.

J. Adeodato — *Emmenologia clinica.*

G. V. Azevedo — *Do valor da Insulina no tratamento das metrorragias de causa ovariana e em particular da metropathia hemorragica* – "Rev. de Gynec. e Obst." – 1932 – pag. 358.

G. V. Azevedo — *Replica ás "Annotações" do Dr. M. M. Fabião* – "Rev. de Gynec. e Obst." – 1933 – pag. 74.

G. Cotte — *Les troubles fonctionnels de l'appareil genital de la Femme* – 1931.

C. A. Castano — *Trois cas de grossesse apres curietherapue dans des Hemorragies ovariopathiques (metropathie Hémorragique)* – "Gynécologie et Obstétrique" – 1927 – N.º 3.

M. M. Fabião — *Annotações ao trabalho do Dr. G. V. de Azevedo* – "Rev. de Gynec. e Obst." – 1933 – N.º 1 – pag. 16.

M. M. Fabião — *Hemorragias da mulher* – 1933.

K. Franz — *Gynäkologische Operationem* – 1925 – pag. 131.

Oskar Frankl — *Pathologische Anatomie und Histologie der Weiblichen genitalorgane* – 1914 – pag. 27.

Gauss-Friedrich — *Dir Strahlentherapie der Myome und hämorrhagischen Metropathien* – 1920.

Felix Gal — *Physikalische Therapie der Frauenkrankheiten* – 1932 – pag. 56.

E. Kadisch — *Versuche zu einer gewollten Abstufung der Dosenhohe bei der Rotgentherapie der Myome und hämorrhagischen Metropathien* – "Strahlentherapie" – Band XIX – 1925.

E. Kauffmann — *Trattato di Anatomia Patologica Speciale* – 1929 – 2.º vol. – 0ag. 1.418.

Kronig-Schlimpert — *Menstruation.*

Döderlein-Kronig — *Operative Gynäkologie* – 1921 – pag. 338.

Otto Küstner — *Lehrbuch der Gynäkologie* – 1922 – pag. 244.

G. Lauth — *Uber das Verhalten des Uterus bei ovariellem Blutungen* – These – 1915.

W. Lahm — *Abrasio und Probeexzision* – 1929.

W. Lahm — *Die pathologisch-anatomischen* – Grundlagen der Frauenkranheiten" – 1913 – pag. 14.

José I. Lobo — *Menstruação e Corpo luteo* – These – 1924.

J. Medina — *Desvios menstruaes* – "Public. Medicas" – 1933 – pag. 6.

J. Medina — *Metrop. hemor. ovar.* – "Actualidades clinicas" – 1931 – N.º 6.

J. Medina — *Como se emprega a folliculina* – "Actual. clin." – 1931 – N.! 7.

"Monatschrift für Geb. und Gyn." — Band XXXVI pag. 207
LII – 1920 – pag. 266
LIII – 1920 – pag. 155-283
LXII pag. 194
LXXV – 1927 – pag. 35
LXXVII – 1927 – pag. 332

J. Novak — *Die Menstruation und ihre Storungen* – 1928.

E. Opitz — *Tratado de Ginecologia* – 1928 – 2.º vol. – pag. 314.

U. Parodi — *Apparato genitale Femminile* (Collecção Pio Foá) – 1929 – pag.108.

V. F. Queiroz — *Metropath. hem. Ovar.* – These – 1926.

Recasens-Conill — *Fisiotherapia ginecologica* – 1922 – pag. 47.

R. Sammartino — *El hemograma en ginecologia* – "Rev. Medica Latino-Americana" – 1932 – N.º 196 – pag. 510.
W. Stoeckel — *Tratado de ginecologia* – 1933 – pag. 269.
Faure-Siredey — *Traité de ginécologie* – 1914 – pag. 218.
L. Seitz — *Diagnostico differencial em ginecologia* – 133 – pag. 58.
"Leherbuch der Strahlentherapie" (Band IV – Gynäk.) – 1.º vol. – pag. 345.
Halban-Seitz — *Biologie und Pathologie des Weibes* — Band. I – pag. 517
Halban-Seitz — *Biologie und Pathologie des Weibes* — Band. III – pag. 921
Halban-Seitz — *Biologie und Pathologie des Weibes* — Band. IV – pag. 4–137
J. Veit — *Handbuch der Gynäkologie* – 1910 – 2.º vol. – pag. 179.
H. Vinges — *Physiologie gynecologique* – 1929.
B. Zondek — *Die Hormone des Ovariuns und des Hypophysenvorderlappens* – 1931.

"Zentral. F. Gyn." — 1910 – N.º 40 – pag. 1.318
" " — 1917 – N.º 48 – pag. 1.109
" " — 1918 – N.º 20 – pag. 330
" " — 1918 – N.º 31 – pag. 525
" " — 1920 – N.º 16 – pag. 413
" " — 1920 – N.º 25 – pag. 652
" " — 1920 – N.º 26 – pag. 710
" " — 1920 – N.º 28 – pag. 750–754
" " — 1920 – N.º 49 – pag. 1.401
" " — 1922 – N.º 24 – pag. 1.008
" " — 1922 – N.º 25 – pag. 1.039
" " — 1922 – N.º 50 – pag. 2.026
" " — 1923 – N.º 1 – pag. 19
" " — 1923 – N.º 14 – pag. 573
" " — 1923 – N.º 25 – pag. 1.004
" " — 1924 – N.º 1/2 – pag. 50
" " – 1925 – N.º 40 – pag. 2.235
" " — 1926 – N.º 2 – pag. 111
" " — 1926 – N.º 21 – pag. 1.390
" " — 1927 – N.º 15 – pag. 951
" " — 1927 – N.º 42 – pag. 2.706
" " — 1928 – N.º 9 – pag. 583
" " — 1928 – N.º 35 – pag. 2.258
" " — 1930 – N.º 1 – pag. 19
" " — 1930 – N.º 2 – pag. 736
" " — 1930 – N.º 21 – pag. 1.330
" " — 1930 – N.º 28 – pag. 1.748

RELAÇÃO DAS TESES APRESENTADAS E DEFENDIDAS NA FACULDADE DE MEDICINA

Turma de 1932

N.º de ordem	Nome do doutorando	Dissertação	Cadeira
561	ACHE'. (Philippe-Junior)	Da responsabilidade criminal do embriagado.	Medicina Legal
562	AMARAL. (Francisco Pompêo do) . . .	O dominio extra-diabetico da insulinoterapia com aplicação particularisada á terapeutica cardio-vascular	Clinica Medica
563	AZZI. (Fernando)	Contribuição ao estudo farmacodynamico do dinitroalfanaftol sódico.	Farmacologia
564	BARROS. (Manuel José de Castro Monteiro de — Neto)	Genero Esthiopterum (Exapoda mallophaga) com descripção de três especies novas	Parasitologia
565	BARROS. (Sylvio Oliveira de)	As correntes de alta frequencia em cirurgia . .	Clinica Cirurgica
566	BASTOS. (Carlos de Oliveira)	Pressão arterial média	Clinica Medica
567	BASTOS. (Fernando de Oliveira). . . .	Meningite aguda linfocitária benigna. Ideias gerais sobre as meningo-encefalo-mielites por virus neurotrópicos	Cl. Psiquiatr. e Neuriatr.
568			
569	CAMPOS. (Haroldo Araujo de)	Do papel dá heparina no fenómeno da coagulação sanguinea	Farmacologia
570	CANDIDO. (José — Neto)	Coloides e metaes coloidaes. Ação destes sobre a musculatura lisa	Farmacologia
571	CARVALHO. (Pedro José de)	Dos reclamos médicos.	Medicina Legal
572	CODESPOTI. (Arnaldo).	Contribuição ao estudo das unhas em Medicina Legal	Medicina Legal
573	COSTA. (Carlos)	Cristais de hemoglobina em Medicina Legal . .	Medicina Legal

N.º de ordem	Nome do doutorando	Dissertação	Cadeira
574	COSTA. (João Baptista de Oliveira e — Junior)	Contribuição para o estudo das "linhas brancas datiloscópicas" e do seu valor na identificação	Medicina Legal
575	CUNTO. (Gabriel Longo de)	Ação da combinação luz-eosina sobre os venenos de serpentes. ("Lachesis lanceolatus e Crotalus terrificus")	Farmacologia
576	DI LALLO. (Horario)	Contribuição para o estudo do pello em Medicina Legal (Cortes transversais)	Medicina Legal
577	FERRAZ. (Levant Pires)	Coloração vital das gonadas e suas variações sob a influencia de injecção de urina de mulher gravida	Histologia e Embriologia
578	FINK. (René Adolfo)	Valor medico legal da reacção de Arons	Medicina Legal
579	FRANCO. (João Junqueira)	Do emprego do sôro precipitante antihumano seco na reação de Uhlenhuth	Medicina Legal
580	GALLUCCI. (José)	A revivescencia do coração pela injeção intracardiaca de adrenalina	Farmacologia
581	LEISTNER. (Azael Simões)	Pesquiza toxicologica do bismuto e sua dosagem colorimetrica	Medicina Legal
582	MALHEIRO. (Nelson de Mello)	Da reserva alcalina em obstetricia	Clinica Obstetrica
583	MORAES. (João de — Junior)	Contribuição para o estudo sanitario do sorvete na cidade de São Paulo	Higiene
584	MOREIRA. (Antonio Cunha Campos)	Contribuição ao estudo das talalgias devidas ás exostoses sub-calcaneanas	Clinica Cirurgica
585	NOBRE. (Matias Otavio Roxo)	Contribuição ao estudo da Lesão de Monteggia. Fratura da diafise do cubito associada á luxação da cabeça radial	Clinica Cirurgica
586	OLIVEIRA. (René Mendes de)	Contribuição para o estudo da mancha negra da esclerotica	Medicina Legal

N.º de ordem	Nome do doutorando	Dissertação	Cadeira
587	PEDATELLA. (Claudio)	Do consumo do oxigenio pela mucosa do tracto gastro-intestinal "in vitro"	Farmacologia
588	PEDROSO. (Odair Pacheco)	Tratamento do pé calcaneo paralitico inveterado (Processo Rezende Puech).	Cl. Ortopédica e Cir. Inf.
589	PEREIRA. (Sergio Aranha)	Ação de varias drogas sobre a resistencia globular	Farmacologia
590	PERELLA. (Antonio)	Novos aspectos da quimioterapia experimental e clinica da sifilis. Do vanádio como agente antiluético	Farmacologia
591	PIMENTEL. (Edmur da Costa)	Contribuição para o estudo do prognostico da paralisia geral progressiva pela pneumoencefalografia	Cl. Psiquiatr. e Neuriatr.
592			
593	PROENÇA. (Luiz Morato)	Papel da trichomonas vaginalis na produção dos fluxos genitais femininos	Clinica Obstetrica
594	QUINTANILHA. (Ruy de Castro) . .	Da identificação do recem-nascido.	Medicina Legal
595	REINA. (Carmello)	O papel da circulação no fenomeno da ionisação	Farmacologia
596			
597	RODRIGUES. (Nelson — Neto) . . .	Ação do Tanaceto sobre a motricidade do tracto digestivo	Farmacologia
598	ROMANO. (Lucinda)	Pesquisa e dosagem do iodo na materia organica pelo método de Milward	Medicina Legal
599	SCAVONE. (Miguel)	Contribuição para o estudo das ataxias agudas polinevriticas	Cl. Psiquiatr. e Neuriatr.
600	SILVEIRA. (José Dias da)	Estudos práticos para identificação dos alcaloides pelo método microquimico com o reativo de Dragendorff	Medicina Legal

N.º de ordem	Nome do doutorando	Dissertação	Cadeira
601	SONNLEITHNER (João Noel von) . .	Novo micrométodo de dosagem de uréa no sangue por hidrolise termica	Fisiologia
602	SOUZA. (Brasilio Pereira de)	Contribuição ao estudo da determinação da idade das fraturas (Com o auxilio dos raios X). .	Medicina Legal
603	TOLEDO. (Paulo José de)	A relevografia dos colons. (Contribuição ao estudo radiologico das afecções do grosso intestino pelo método dos pequenos enchimentos)	Fisiodiag. e Fisioterapia
604	VALE. (José Ribeiro do)	Contribuição para o estudo da catatonia experimental (Ação fisiologica da bulbocapnina e da cumarina)	Fisiologia
605	VIZZONI. (José)	Contribuição ao estudo da pielografia endovenosa	Clinica Cirurgica
606	WHITAKER. (Edmur de Aguiar) . . .	Contribuição para o estudo das constituições em Patologia Mental	Cl. Psiquiatr. e Neuriatr.
607	WOLFF (Arthur — Neto)	Das operações do simpatico em ginecologia . . .	Clinica Ginecologica
608	YAHN (Mario)	A sulfopiretoterapia na paralisia geral progressiva. Contribuição para o seu estudo	Cl. Psiquiatr. e Neuriatr.
609	ZACCARO. (Oswaldo).	Contribuição para o estudo da influencia dos narcóticos sobre a cariocinese	Histologia e Embriologia

1 9 3 3

São Paulo Editora Limitada, imprimiu
R. Brigadeiro Tobias, 78-80. S. Paulo